Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Katamnestische Untersuchungen an 138 Patienten mit Leberzirrhose und oberer Gastrointestinalblutung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTOPH MAIER
aus Esslingen-Zell

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Katamnestische Untersuchungen an 138 Patienten mit Leberzirrhose und oberer Gastrointestinalblutung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTOPH MAIER
aus Esslingen-Zell

1983

Dekan : Professor Dr.W.Frommhold
1. Berichterstatter : Privatdozent Dr.H.Schomerus
2. Berichterstatter : Professor Dr.W.Dölle

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

MEINEN ELTERN GEWIDMET

I N H A L T S A N G A B E

		Seite
EINLEITUNG		1
PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODE		3
	- Sicherung der Diagnose der Leberzirrhose	4
	- Erstsymptomatik der Blutung	4
	- Diagnostische Sicherung der Blutungslokalisation	8
ERGEBNISSE		9
Patientengut:	- Geschlechtsverteilung	9
	- Altersverteilung	10
	- Berufsverteilung	12
Leberzirrhose:	- Ätiologie und Alkoholanamnese	13
	- Zeitpunkt der Diagnose	18
	- Erstmanifestation der Lebererkrankung	20
	- Symptome bei der Erstaufnahme	21
	- Intervall vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur Erstblutung	23
	- Schweregrad	24
Blutung:	- Blutungsanzahl	27
	- Blutungsauslösende Faktoren	27
	- Blutungslokalisation	30
	- Mehrfachblutungen	34
	- Rezidivblutungen (Lokalisation)	38
	- Blutungsschwere und Quickwert und Thrombozytenzahl	40 44

Seite

Todesursachen: 45

Überlebenszeit/Prognose: 47

- Berechnungsmethode 47
- Ergebnisse 55
  - Prognose und Alter 59
  - Prognose und Ätiologie 59
  - Prognose und Schweregrad der Leberzirrhose 64
  - Prognose nach Erstsymptomen 66
  - Prognose nach letzter Blutung 68

DISKUSSION

Patienten:
- Erstsymptomatik der Blutung 70
- Geschlechtsverteilung 71
- Altersverteilung 72

Leberzirrhose: 73

- Ätiologie 73
- Zeitpunkt der Diagnose 78
- Erstmanifestation der Lebererkrankung 78
- Intervall zwischen Diagnose und Erstblutung 79
- Schweregrad 80

Seite

Blutung: - Blutungsauslösende Faktoren 82
- Blutungslokalisationen 86
- Blutungsrezidive 89
- Blutungsschwere 90

Todesursachen: 91

Überlebenszeit/Prognose: 93
- Prognose und Alter 97
- Prognose und Ätiologie 97
- Prognose und Schweregrad der Leberzirrhose 99
- Prognose nach Erstsymptomen 100
- Prognose nach der letzten Blutung 101

ZUSAMMENFASSUNG 102

LITERATURVERZEICHNIS 105

E I N L E I T U N G

Seit Jahren ist eine steigende Anzahl der Erkrankungen an Leberzirrhose in der Welt zu verzeichnen (11, 14, 20, 29, 43, 44).

Die Sterbequote der Leberzirrhose bewegt sich zwischen 5-50 pro 100.000 bei den Männern und 3-30 pro 100.000 bei den Frauen. MARTINI und BODE (43) errechneten aus offiziellen statistischen Angaben der WHO, daß in der Welt pro Jahr über 300.000 Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose sterben. Daß es wahrscheinlich weit mehr sind, ergibt sich schon allein daraus, daß MARX (44) für das Jahr 1971 und 1972 nur für die BRD eine Gesamtzahl von je etwa 15.000 Sterbefällen an der Leberzirrhose angibt. Von diesen Patienten starben je 8.000 an einer Blutung.
Um die Zunahme der Leberzirrhose über die letzten Jahre zu veranschaulichen, seien die Zahlen des statistischen Bundesamts in Wiesbaden zitiert (55, 56). Die Todesursachen wurden aufgrund der Totenscheine aufgelistet.

Jahr	1960	1970	1974	1978
Sterbefälle	10.527	14.901	16.709	16.953

Tab. 1: Sterbefälle Leberzirrhose in der BRD

SCHÄFER und BLOHMKE (60) erwähnen für die Jahre 1952-71 für Männer eine 158%ige und für Frauen eine 103%ige Zunahme der Leberzirrhose. Aus obiger Tabelle ist auch für die Jahre 1960 bis 1980 eine hohe Zunahme der Leberzirrhosefälle zu ersehen.

Dabei sind regionale Unterschiede zu berücksichtigen (14, 20, 29, 43, 44). In den Weinanbaugebieten - Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz - ergibt sich eine besonders hohe Erkrankungs- und Sterbequote an Leberzirrhose (43). Weltweit stehen

UNIV. LEIPZIG BIB.

die beiden "Weinanbauländer" Portugal und Frankreich mit einer Mortalitätsquote von 34,4 bzw. 34,2 pro 100.000 (12) an der Spitze.

Zusammengenommen stellen diese Zahlen eine erschreckende Entwicklung dar. Sie führen klar vor Augen, welche Anstrengungen gerade in der Auseinandersetzung mit der Leberzirrhose in der Zukunft auf medizinischer, aber auch auf interdisziplinärer Ebene erforderlich sind.

SCHÄFER und BLOHMKE (60) weisen darauf hin, daß die Leberzirrhose in die Reihe der teilweise konsumbedingten Krankheiten einzuordnen sind. Gerade diese haben in den letzten Jahren stark zugenommen. Hieraus ist zu folgern, daß auf dem Gebiet der Sozialmedizin ein wichtiger therapeutischer und vor allem prophylaktischer Ansatzpunkt zu suchen ist. Doch dies soll nicht Gegenstand dieser Studie sein.

Viele Autoren (6, 10, 18) halten es für fraglich, ob es bei der Leberzirrhose einen echten Fortschritt der Therapie gibt. Die "Boston inter Hospital Liver Group" (GARCAU et al (18) betont, daß die Überlebenschance trotz energischer Behandlung nur wenig besser sei, als 1942. Bezieht man die Überlebenszeit auf den Diagnosezeitpunkt, so kann eine Verlängerung des Überlebens durch eine relativ frühere Diagnose vorgetäuscht werden. Die Angaben, die in der Literatur über die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose gemacht werden, schwanken zwischen 8 und 61 % Überlebenschance (1,6) nach 5 Jahren. Dies liegt sowohl an unterschiedlichen Patientenkollektiven, als auch an verschiedenen Berechnungsarten.

Die Behandlung der akuten oberen gastrointestinalen Blutung bei Leberzirrhose ist in den letzten 15 Jahren durch die Weiterentwicklung konsequenter Intensivtherapie und durch die Verbesserung der Komaprophylaxe geändert worden. Die endoskopische Sklerosierungsbehandlung hat erst in letzter Zeit weitere Verbreitung gefunden. Um den Effekt dieser Maßnahme in Zukunft abschätzen zu können, wurde retrospektiv die Prognose bei 138 Patienten mit Leberzirrhose, die in den Jahren 1973-78 in der medizinischen Universitätsklinik Tübingen wegen oberer gastrointestinaler Blutung aufgenommen wurde ermittelt.

Denn die erwähnten unterschiedlichen Ergebnisse in der Prognose machen deutlich, daß eine allgemeingültige Beurteilung der Prognose nicht möglich ist. Dabei wurde eine international standardisierte Methode (von CURTLER und EDERER (7)) für die Berechnung angewendet.
Zusätzlich wurden die Ätiologie und der Schweregrad der Erkrankung, sowie der Zusammenhang zwischen den aufgeführten einzelnen Symptomen (Ikterus, Aszites und Koma) und der Prognose untersucht.
Außerdem wurde die obere gastrointestinale Blutung nach Lokalisation, Intensität der Blutung, sowie nach Rezidiven aufgeschlüsselt.
Schließlich wurde die Todesursache erfaßt.
Viele andere Autoren beschränken sich auf eine Analyse der Blutungen (8, 10, 15, 21, 26, 31, 33, 35, 50, 51, 66, 69, 70) bei Leberzirrhose, andere auf die Ätiologie der Erkrankung (6, 13, 20, 35, 52). Untersuchungen von Autoren über die Prognose stammen aus den Jahren bis 1965 (6, 58, 68) und nur FRANK und LEODOLTER (16) untersuchten ihre Patienten mit einer ähnlichen Fragestellung (zwischen 1963-67 in Wien).

Patienten und Untersuchungsmethode:

Im Zeitraum vom 1.1.1973 - 31.12.1978 erfolgten an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen 33.778 Aufnahmen.
Bei 1.022 Aufnahmen von 879 Patienten war die Diagnose einer Leberzirrhose bekannt oder wurde während dieser Aufnahme gestellt.
Von diesen hatten 138 Patienten zusätzlich eine obere gastrointestinale Blutung, wobei insgesamt 201 Aufnahmen erfolgten.
Um über den weiteren Verlauf der Patienten in der nachstationären Phase Auskunft zu erlangen, wurden die Hausärzte angeschrieben. Bis zum Stichtag 1.1.1980 lag diese weitere Information vollständig vor. D.h. es konnte bis zum Stichtag eine Aussage über das Überleben aller Patienten gemacht werden und in den meisten Fällen die Todesursache eruiert werden.

Von den 138 Patienten lebten nach dem Stichtag nur noch 37 Patienten. Es waren also im Verlauf des Studienzeitraums 101 Patienten gestorben.

Sicherung der Diagnose der Leberzirrhose:

Bei 77,5 % (n=107) der Patienten wurde die Leberzirrhose histologisch, bei weiteren 11,6 % (n=16) laparoskopisch gesichert. Bei 10,9 % (n=15) war die Symptomatik aufgrund der klinischen und der biochemischen Parameter eindeutig.

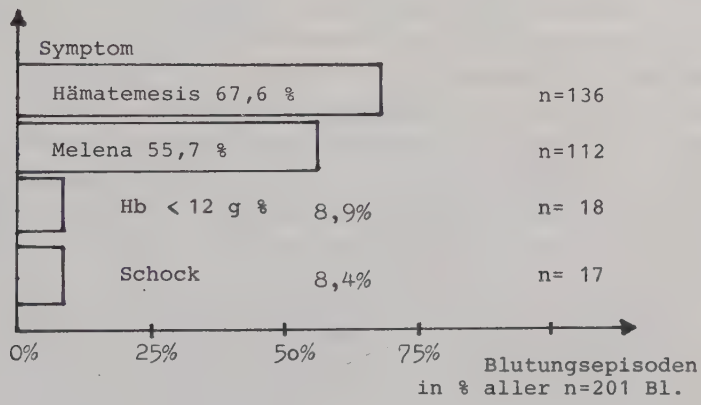
Tab. 2: Diagnose der Leberzirrhose; n=138

Diagnose	n	rel. Anteil
histologisch	107	77,5 %
laparoskopisch	16	11,5 %
klin. wahrscheinl.	15	10,9 %

Erstsymptomatik der Blutung:

Die erste Symptomatik der Blutung wurde aus den stationären Einweisungsbefunden des behandelnden Hausarzts entnommen. Bei über der Hälfte der Blutungsepisoden wurden die Patienten durch Hämatemesis und/oder durch Maelena auf die Blutung aufmerksam, bei etwa 9 % durch Schock oder Anämie.

Abb. 1: Einweisungssymptom der Patienten;
prozentualer Anteil aller Episoden (n=201).
Aufgrund mehrfacher Symptome resultieren über 100 %.



Kann aufgrund der Symptome bei einer Blutung auf die Blutungslokalisation geschlossen werden?
Zur Überprüfung wurden die Blutungslokalisationen entsprechend der anatomischen Höhe in 4 Bereiche aufgeteilt (Tab. 3).

Tab. 3: Blutungsquelle aufgeteilt nach anatomischer Höhe;
n=201;
bei n=18 Blutungen war eine Zuordnung zu einer Etage nicht möglich.

Ösophagusvarizen	n=107	n=139	oberhalb der Cardia
Multiple Bl. + Ösoph. var.	n= 29		
erosive Ösophagitis	n= 3		
Mallory Weiß	n= 3		Cardia
Fundusvarizen	n= 6	n=29	unterhalb der Cardia
Ulcus ventriculi	n= 8		
erosive Gastritis	n= 15		
Ulcus diodeni	n= 12		unterhalb der Pylorus

Liegt bei einem Patienten Hämatemesis vor, blutet der Patient signifikant häufiger aus dem Bereich oberhalb der Kardia ($p < 1$ %). Aufgrund der Seltenheit des Mallory Weiß ($n=3$) kann mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Ösophagusvarizenblutung gerechnet werden (Abb. 2).
Maelena als Erstsymptom der Blutung läßt dagegen keinen Rückschluß auf die Blutungslokalisation zu.
Auch eine Anämie, als Symptom einer latenten Blutung läßt keine signifikanten Rückschlüsse auf eine Blutungsquelle zu, auch wenn der Anteil der distalen Blutungsquellen höher liegt, als der Lokalisationen oberhalb des Pylorus (Abb. 2).

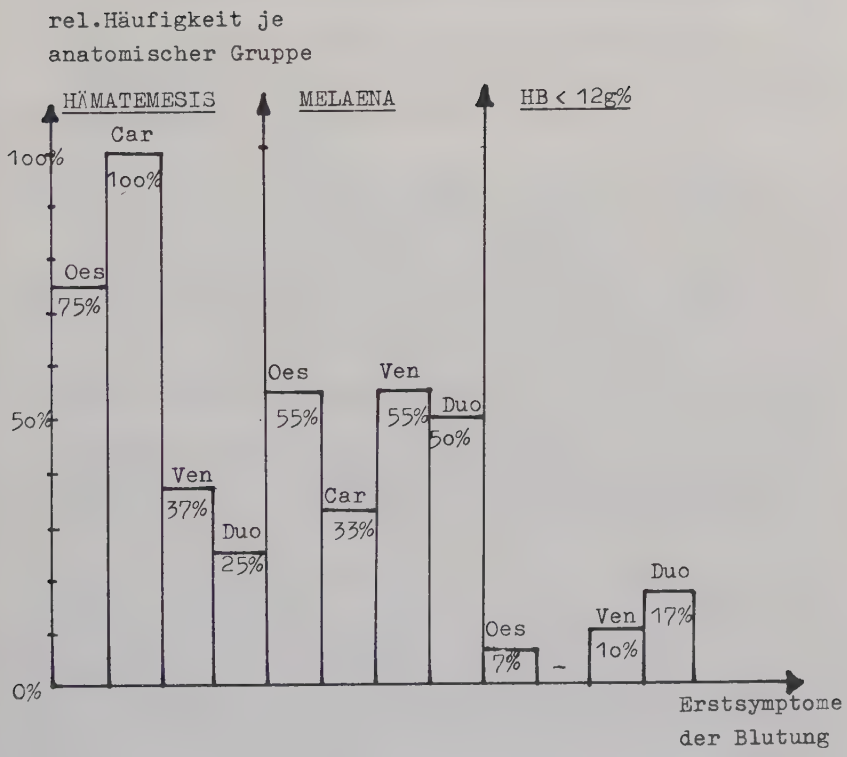


Abb.2: Verteilung der verschiedenen Erstsymptome der Blutung aufgrund des Einweisungsbefunds, aufgegliedert in 4 anatomische Etagen (Oes≙ oberhalb der Cardia ; Car≙ Cardia (Mallory Weiß) ; Ven ≙ Magen ; Duo ≙ Duodenum) Vgl.Tab.3; n_{Oes}=139; n_{car}=3; n_{ven}= 29; n_{duo}= 12 .

Diagnostische Sicherung der Blutungslokalisation:

Bei den 138 Patienten lagen insgesamt 201 Blutungsepisoden vor. Davon wurden 146 ≙ 72 % nur endoskopisch oder endoskopisch kombiniert mit anderen Untersuchungen verifiziert.

Bei weiteren 23 Patienten wurde der Befund in der Obduktion erhoben, weil die Blutung präfinal auftrat und eine diagnostische Maßnahme nicht mehr möglich war. Bei 25 Blutungsepisoden erfolgte nur eine radiologische Untersuchung, dabei handelte es sich um Patienten, die in der Anfangsphase des Beobachtungszeitraums behandelt wurden. In dieser Zeit wurde die notfallmäßige endoskopische Diagnostik noch nicht routinemäßig durchgeführt.
Bei 4 Patienten konnte die Blutungsquelle nicht beurteilt werden, da das Ereignis präfinal auftrat und eine Obduktion nicht durchgeführt wurde.

E R G E B N I S S E

Patientengut:

Geschlechtsverteilung:

Wie aus Tab. 4 hervorgeht handelt es sich beim Tübinger Krankengut um 104 Männer und 34 Frauen mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung im betrachteten Zeitraum. Das entspricht einem Verhältnis von 3,06 : 1.

Tab. 4: Geschlechtsverteilung des Tübinger Patientenguts

Patienten	n	Anteil aller	Verhältnis
männlich	104	75,4 %	3,06
weiblich	34	24,6 %	1
insgesamt	138	100 %	

Altersverteilung:

In Abb. 3 und Tab. 5 sind die Patienten in Altersgruppen zu je 5 Jahren aufgeteilt. Das Alter ist jeweils auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung der Leberzirrhose bezogen. Bei den Männern ist die Altersklasse zwischen 40 und 50 Jahren ($\bar{x}$ = 47,8 Jahre) und bei den Frauen zwischen 50 und 60 Jahren ($\bar{x}$ = 55,9 Jahre) am häufigsten vertreten.

Die Männer entwickelten zu einem signifikant ($p < 1$ %) früheren Zeitpunkt eine manifeste Leberzirrhose als die Frauen. Die älteste Patientin war 83 Jahre alt, die jüngste Patientin 16 Jahre.

Tab. 5: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Leberzirrhose

Alter (in Jahren)	Männer		Frauen	
	n	%	n	%
15-20	-	-	1	3 %
20-25	2	2 %	-	-
25-30	1	1 %	-	-
30-35	11	11 %	2	6 %
35-40	13	13 %	2	6 %
40-45	18	18 %	2	6 %
45-50	20	20 %	3	9 %
50-55	11	11 %	7	21 %
55-60	10	10 %	4	12 %
60-65	10	10 %	3	9 %
65-70	6	6 %	4	12 %
70-75	2	2 %	3	9 %
75-80	-	-	2	6 %
80-85	-	-	1	3 %

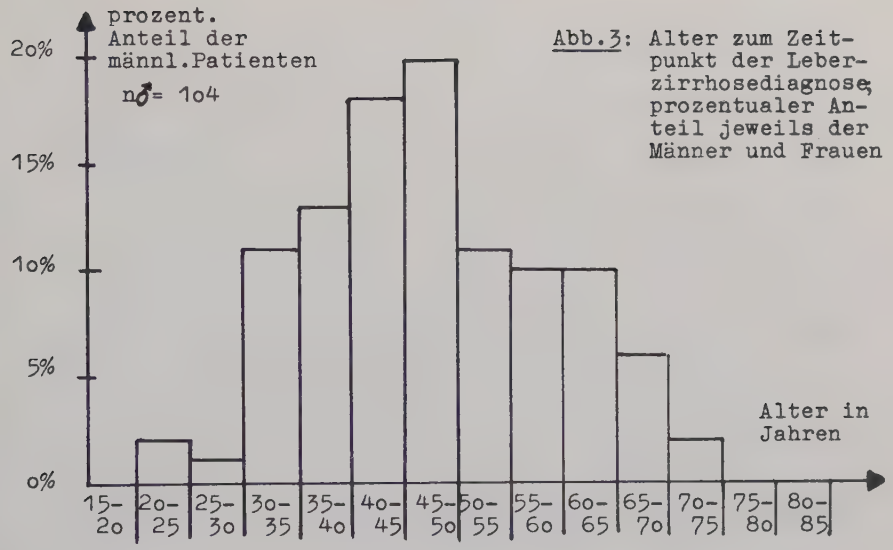
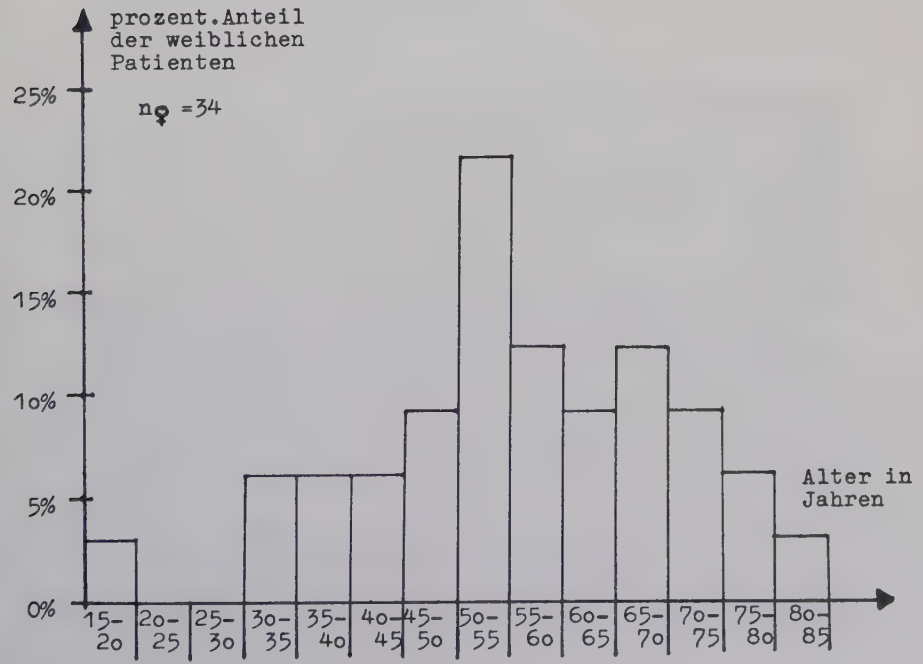


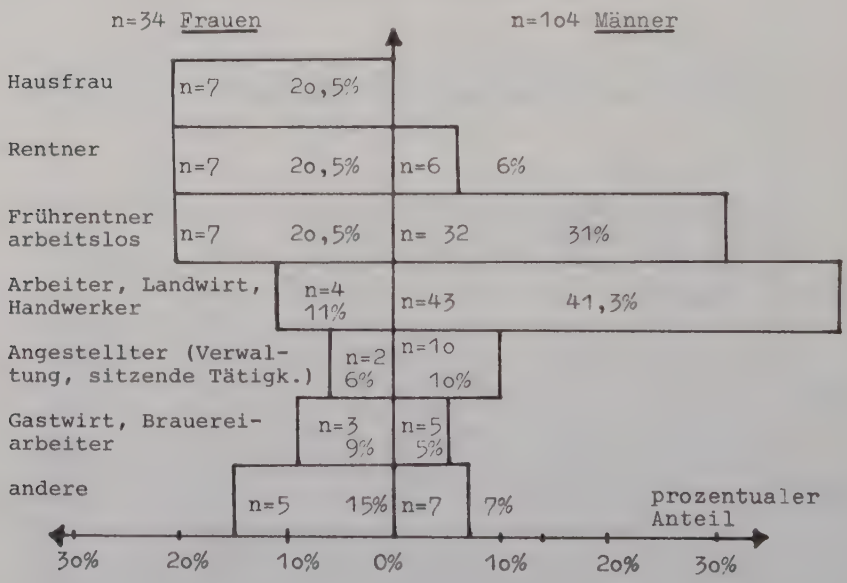
Abb.3: Alter zum Zeitpunkt der Leberzirrhosediagnose, prozentualer Anteil jeweils der Männer und Frauen



Berufsverteilung:

Am stärksten sind die Berufe mit manueller Tätigkeit, Handwerker, Bauern und Arbeiter vertreten. Dann folgt die Gruppe der Frührentner, die meistens aufgrund der Lebererkrankung erwerbsunfähig wurden. Der ehemalige Beruf der Frührentner war häufig nicht mehr zu erfassen, so daß diese Personengruppe nicht weiter aufdifferenziert werden konnte.

Abb. 4: Berufsverteilung im Tübinger Patientengut; prozentualer Anteil jeweils männlicher und weiblicher Patienten; n=138 Patienten



L E B E R Z I R R H O S E :

Ätiologie:

Wie aus der Literatur (6, 13) hervorgeht, herrscht hinsichtlich der histologischen Kriterien für die ätiologische Einteilung der Leberzirrhose keine Übereinstimmung (14). Auch lassen sich anamnestische Kriterien nicht mit morphologischen in der Zuordnung zur Ätiologie in Dekkung bringen (14, 16, 35).
Im Tübinger Patientenkollektiv wurde die Ätiologie aufgrund anamnestischer Angaben angenommen. Der Nachteil dieser Verfahrensweise liegt in der Subjektivität anamnestischer Angaben.
Die Angabe, daß in der Vergangenheit eine Gelbsucht durchgemacht worden war wurde als ausreichendes Kriterium für die Zuordnung zur Gruppe der posthepatitischen Lebenszirrhose gewertet.
Verschiedene Autoren (14, 16) erkennen allerdings nur remittierende Ikterusschübe und bioptische Verlaufskontrollen als Beweis für den Übergang der Hepatitis zur Zirrhose an. Da diese Verlaufskontrollen als Beweis für den Übergang zur Zirrhose aber bei den wenigstens Patienten vorlagen, wurde dem unschärferen Kriterium "Anamnese" der Vorzug gegeben. Deshalb ist der Anteil der posthepatitischen Leberzirrhosen im Tübinger Kollektiv eher zu hoch eingestuft.
Die Alkoholanamnese der Patienten ist in Tab. 6 und Abb. 5 getrennt aufgeführt. Hierbei wurde der Konsum nach subjektiven Angaben der Patienten oder Angehörigen berechnet. Der eigentliche Konsum dürfte also üblicherweise höher einzustufen sein.
Epidemiologische Untersuchungen in Frankreich von PEQUIGNOT (52) weisen darauf hin, daß eine Alkoholmenge < 80 g/Tag unschädlich ist, der Bereich von 80-160 g/Tag gefährlich ist

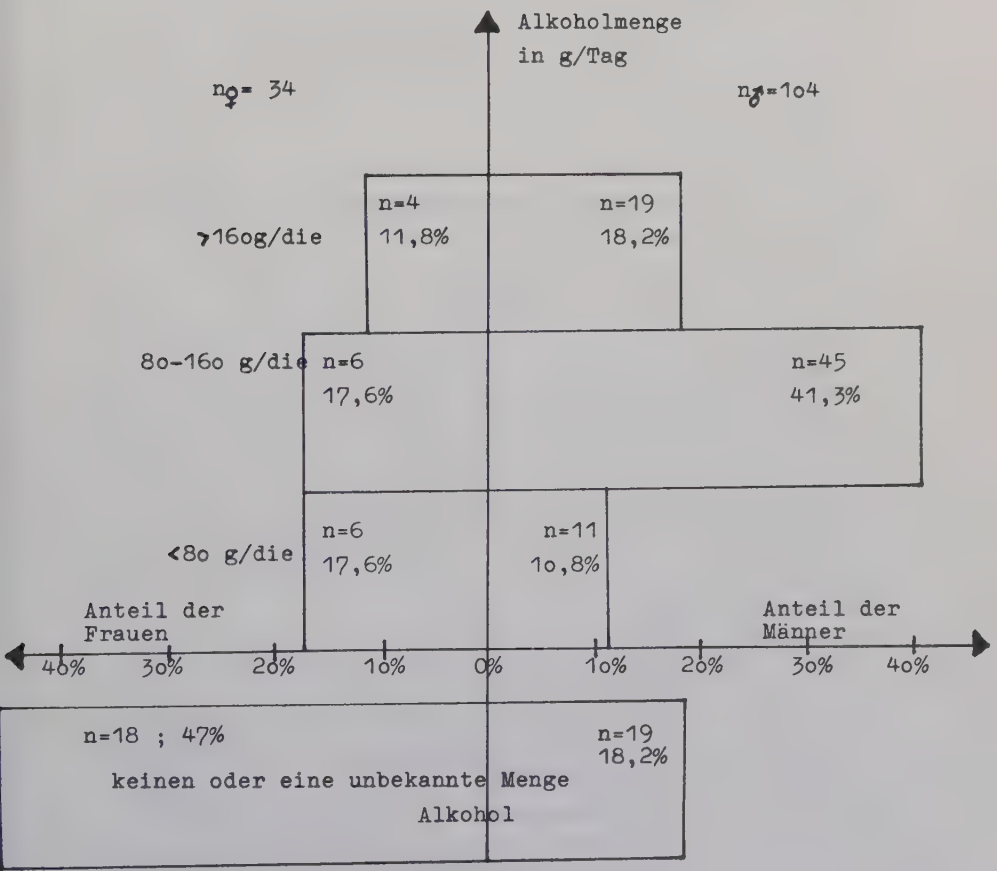
und mehr als 160 g/Tag einen Bereich eindeutiger Gefährdung hinsichtlich der Entwicklung einer Leberzirrhose bedeutet.

Nach dieser Einteilung wurde das Tübinger Patientengut eingestuft. Dies entspricht dem Vorgehen anderer Autoren (42, 43, 45).

Tab. 6: Trinkdauer der Patienten bezogen auf die Alkoholmenge nach PEQUIGNOT (50);
absolute Anzahl der Patienten; n=138, $n_{♀}$=34; $n_{♂}$=104
Alkoholmenge errechnet nach Getränkekonzentrationen aus (19);
bei $n_{♀}$=18 und $n_{♂}$=19 Patienten lag keine Angabe zum Alkoholkonsum vor oder wurde verneint.

Alkoholmenge	Zeitdauer des Konsums in Jahren					
	1-5	5-10	10-15	15-25	25	?
<80 g/Tag ♂	-	1	-	1	1	8
80-160 g/Tag ♂	-	3	1	13	5	23
>160 g/Tag ♂	-	2	1	6	4	6
< 80 g/Tag ♀	-	-	-	-	-	5
80-160 g/Tag ♀	-	2	-	-	3	1
>160 g/Tag ♀	1	-	-	-	3	1

Abb.5: Alkoholmenge pro Tag getrennt nach Männern und Frauen gegliedert nach PEQUIGNOT (52); n = 138; prozentuale Angaben der jeweiligen Untergruppe; bei n = 19 Männern (18,3%) und bei n=18 Frauen (47%) war die Alkoholmenge unbekannt oder nicht zu eruieren.



Nachfolgend findet man in Abb. 6 die Ätiologie der Leberzirrhose aufgegliedert nach anamnestischen Angaben. Gesondert ausgewiesen sind noch diejenigen Patienten, bei denen im Serum HbSAg und/oder HbSAk aufgefunden wurden. Bei den Männern waren dies n=5 (4,8 %) Patienten, bei den Frauen n=2 (5,8 %). Weil jedoch diese serologischen Untersuchungen erst während des Untersuchungszeitraums in die Routine eingeführt wurden, können hieraus keine weiteren Schlüsse gezogen werden.

Die beiden kardiovaskulär bedingten Leberzirrhosen sind zum einen durch einen Vena cava inferior-Verschluß und zum anderen durch eine Rechtsherzinsuffizienz (Cirrhose cardiaque) bedingt.

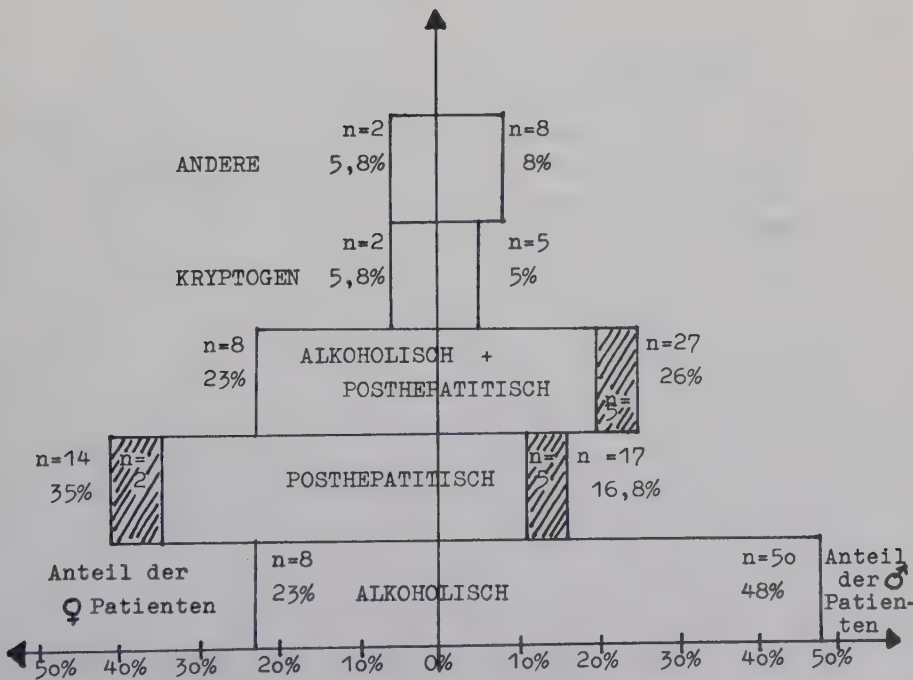
Von den stoffwechselbedingten Leberzirrhosen war eine durch Thorotrast bedingt. Von der anderen wird angenommen, daß sie durch Toluol ausgelöst ist, wobei diese Ätiologie fraglich erscheint.

Von den 138 Patienten haben mit 48 % signifikant ($p < 5$ %) mehr Männer als Frauen (23 %) eine rein alkoholisch bedingte Leberzirrhose (Abb. 6). Zusätzlich ist bei weiteren 25,8 % der Männer und 23 % der Frauen die kombinierte Noxe Alkohol und Hepatitis im Spiel. Aufsummiert ist bei 73,8 % der Männer und bei signifikant weniger ($p < 5$ % mit dem χ^2 -Test) Frauen (46 %) der Alkohol als Ursache mitbeteiligt. Die äthylische Genese der Leberzirrhose hat bei den Männern gegenüber den Frauen also ein signifikant höheres Gewicht.

Bei den Männern fällt dagegen der signifikant geringere ($p < 5$ %) Anteil der rein posthepatitischen Leberzirrhosen mit 16, 3 % gegenüber 35 % bei den Frauen auf. Zählt man jeweils die kombiniert alkoholisch-posthepatitischen Leberzirrhosen hinzu, so kann bei 42,1 % der Männer und 58 % der Frauen eine Hepatitis als mitverursachend für die Zirrhose gelten (Unterschied nicht signifikant).

Die restlichen ätiologischen Faktoren treten gegenüber dem Alkohol und der Hepatitis zahlenmäßig in den Hintergrund.

Abb.6: Ätiologie der Leberzirrhose aufgrund der anamnestischen Angaben der Patienten;
Anteil der jeweiligen ätiologischen Genese am Kollektiv der Männer und Frauen;
n=138 ; n♂=104 ; n♀=34
Die Gruppe anderer Ätiologie umfaßt:
stoffwechselbedingt n=2; Kardiovaskulär n=2;
primär biliär n=1; sekundär biliär n=5;
//// ≙ Anteil der HbSAg und/oder HbSAk positiven Patienten



Zeitpunkt der Leberzirrhosediagnose:

34,6 % der Männer und 38 % der Frauen erfuhren erst bei ihrer Erstblutung von der bestehender Leberzirrhose (Tab. 7). Bei einem Großteil dieser Patienten lag eine alkohlische Genese der Leberzirrhose vor (s.u.). Bei diesen Patienten liegt offensichtlich die Toleranzschwelle für ihr Leiden weit höher, als bei der posthepatitischen Leberzirrhose. 50 % der männlichen äthylisch bedingten Leberzirrhotikern kam erst mit einer vollausgebildeten Leberzirrhose zur Aufnahme gegenüber 29,4 % der posthepatitisch bedingten. Bei den Frauen ist diese Toleranz möglicherweise nicht so groß (Verhältnis 37,5 % alkoholisch zu 35,7 % posthepatitischen LZ). Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.
Von Bedeutung für den Zeitpunkt der Diagnose ist auch die Zeitspanne, die nötig ist, bis sich aufgrund der Einwirkung der Noxe einer Zirrhose entwickelt.
Von OLDERSHAUSEN gibt für die alkoholische Genese der Zirrhose im Durchschnitt eine Einwirkungszeit von 22 Jahren, für die Leberzirrhose nach Virushepatitis 5 Jahre und für die biliäre Zirrhose 4 Jahre an (48). Er machte keine Angaben darüber, ob es sich um primär oder sekundär biliäre Zirrhosen handelte.

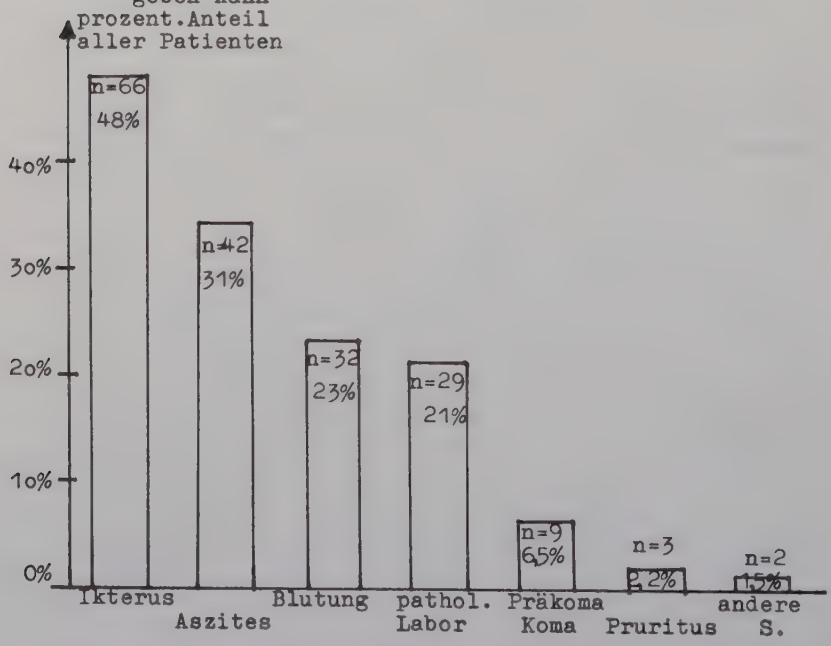
Tab. 7: Übereinstimmung des Zeitpunkts der Leberzirrhose-diagnose mit dem Zeitpunkt der Erstblutung
n=138 Patienten

Patienten	Zeitpunkt übereinstimmend		Zeitpunkt nicht übereinstimmend	
	n	%	n	%
männlich	36	34,6	68	65,4
weiblich	13	38,2	21	61,8
Summe	39	35,5	89	64,5

Erstmanifestation der Leberzirrhose:

In Abb.7 sind die Erstmanifestationen der Zirrhose aufgegliedert. Zwischen Männern und Frauen bestand kein signifikanter Unterschied. Da mehrere Symptome gemeinsam auftraten, ergab sich ein Gesamtprozentsatz über 1oo%.
Als Symptom stehen Ikterus gemeinsam mit den pathologischen Laborwerten als Grund einer genaueren Abklärung der Erkrankung an erster Stelle, gefolgt von Aszites.
Dabei führten in 29 Fällen (= 21%) die pathologischen Laborwerte allein zur genaueren Abklärung der Vorerkrankung.

Abb.7: Erstmanifestation der Lebererkrankung aller Patienten; n= 138
mehrere Symptome können auch gemeinsam vorliegen, so daß sich ein höherer Prozentsatz als 1oo% ergeben kann

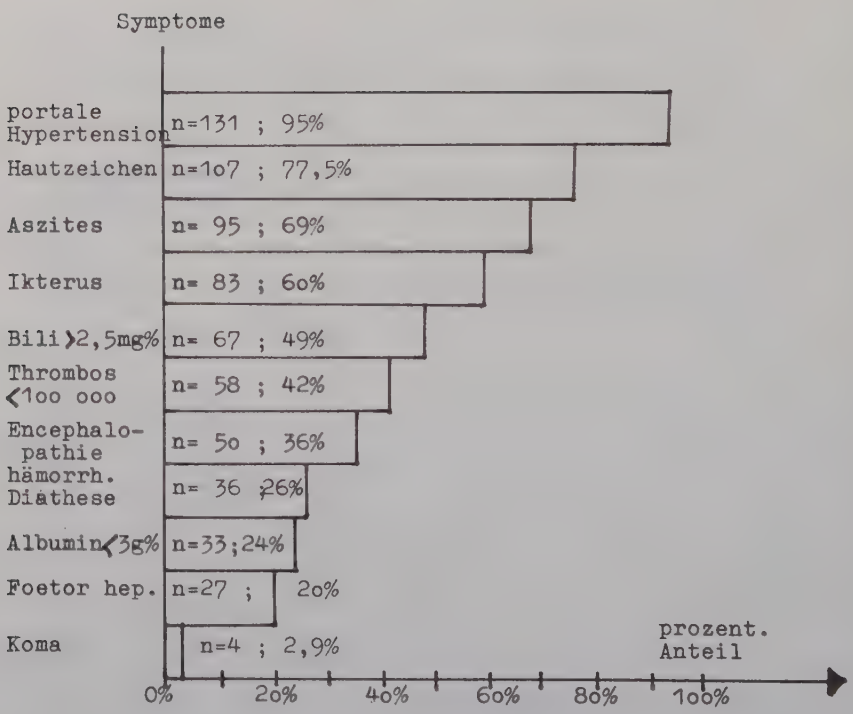


Symptome bei der Erstaufnahme:

In Abb. 8 sind alle vorkommenden Symptome des Patienten mit Leberzirrhose bei der Erstaufnahme aufgrund seiner ersten stationär erfaßten Blutung ausgeführt.
Auch hier kommen die meisten Symptome multipel vor. Der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern erwies sich als nicht signifikant (χ^2 -Test).
Portale Hypertension wurde als vorhanden gewertet, wenn zumindest Ösophagusvarizen, Splenomegalie, Venenzeichnung oder Aszites vorhanden waren.
Hautzeichen wurden positiv gewertet, wenn mindestens zwei Zeichen auftraten (Von den Symptomen: Spider Naevi, Teleangieketasie, Uhrglasnägel, Weißfleckung der Haut, Palmarerythem, Parotisschwellung, Dupuytren'sche Kontraktur, Hypogonadismus, Veränderung der sekundären Körperbehaarung).

Zu den Laborwerten: Albumin $<$ 3 g % wurde als pathologischer Grenzwert angenommen (1, 24, 55), der Bilirubinwert bei einem Wert $>$ 2,5 mg % (1, 55) und die Thrombozytenzahl bei einem Wert kleiner 100.000/ml (24).

Abb.8: Verteilung der Symptome bei Erstaufnahme aufgrund der gastrointestinalen Blutung und der Leberzirrhose
Summarische Darstellung;
prozentualer Anteil bezogen auf alle Patienten;
n=138 Patienten



Dauer vom Zeitpunkt der Diagnosestellung der Leberzirrhose bis zur Erstblutung:

Die mittlere Dauer zwischen Diagnosestellung und der Erstblutung betrug im Tübinger Kollektiv etwa 2 Jahre (Range von 0 Jahren bis 25 Jahren).
Bleibt der Anteil der Patienten, bei denen beide Zeitpunkte übereinstimmen unberücksichtigt (n=39 ≙ 35,5 %), so beträgt der Zeitraum für die übrigen n=89 Patienten etwa 3 Jahre.
Zwischen den Gruppen unterschiedlicher Ätiologie bestand hinsichtlich dieses Zeitraums kein signifikanter Unterschied.

Schweregrad der Leberzirrhose:

Um die Schweregrade der Leberzirrhose der Patienten einschätzen zu können, wurde eine Einteilung nach den Kriterien von CHILD und von HAMELMANN/LEGER vorgenommen. Nach beiden Kriterien wird die Einteilung der Schwere der Leberzirrhose aufgrund der Überlebenschancen der Patienten retrospektiv vorgenommen. Dabei fanden klinische, wie laborchemische Paramter Berücksichtigung.
CHILD und HAMELMANN/LEGER wenden unterschiedliche Kriterien an, wie aus den Tab. 8 und 9 ersichtlich ist.

Tab. 8: Einteilungskriterien des Schweregrads der Leberzirrhose nach CHILD (1, 55)

Faktoren	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumbilirubin (mg%)	< 2	2-3	> 3
Serumalbumin (g%)	> 3,5	3-3,5	< 3
Aszites	keiner	leicht kontrollierbar	schwer kontrollierbar
Encephalopathie	keine	diskret	deutlich
Ernährungszustand	sehr gut	gut	schlecht

Bewertung: Gruppe A ≙ kleines Risiko: 5- 7 Punkte
Gruppe B ≙ mittleres Risiko: 8-12 Punkte
Gruppe C ≙ großes Risiko: 13-15 Punkte

Tab. 9: Einteilungskriterien nach HAMMELMANN/LEGER (24, 37) des Schweregrads der Leberzirrhose

Kriterien	Bewertung
Präkoma/Koma vorausgegangen	6
Alter ≧ 60 Jahre	4
Rezidivblutung > 1 x	4
therapieresistenter Aszites	6
temporärer Aszites	3
Gesamtbilirubin (Serum) > 2 mg%	5
Gesamtbilirubin (Serum) 1,2-2 mg%	3
Serumalbumin ≦ 3,0 g %	4
Quickwert ≦ 50 %	4
Thrombozytenzahl ≦ 100.000/ml	2
Extremitätenödeme	2
Takata ≦ 50 mg %	4

Bewertung: gute Prognose: Index 0-12
kritische Prognose: Index 12-17
ungünstige Prognose: Index >17

Eine kaum vermeidbare Schwierigkeit tritt jedoch bei beiden Einteilungskriterien auf: Ein Teil der Kriterien besteht aus Symptomen (Extremitätenödeme, Ernährungszustand, Ausprägung der Encephalopathie), die einer subjektiven Bewertung unterliegen. Der Takata-Wert, den HAMELMANN verwendete ist nicht mehr gebräuchlich.

Die oben erwähnte Subjektivität bedingt eine gewisse Unsicherheit in der Einstufung der Patienten aus retrospektiver Sicht. Der nicht mehr gebräuchliche Takata-Wert erzwingt eine modifizierte Einteilung der 3 prognostischen Gruppen nach HAMELMANN (siehe Tab. 9).
Wendet man die Kriterien nach HAMELMANN und nach CHILD auf das Tübinger Krankengut an, so ergibt sich folgende Verteilung:

Tab. 10: Einstufung des Schweregrads der Leberzirrhose bei Erstaufnahme; n=138 Patienten

Kriterium	leichter Grad	mittlerer Grad	schwerer Grad
nach CHILD	Gruppe A n=29 ≙ 22 %	Gruppe B n=89 ≙ 66 %	Gruppe C n=16 ≙ 12 %
nach HAMEL-MANN/LEGER	0-10 Punkte	11-16 Punkte	16 Punkte
	n=33 ≙ 24,6 %	n=40 ≙ 30 %	n=61 ≙ 45,4 %

Bei n=4 Patienten konnte der Index aufgrund fehlender Laborwerte nicht errechnet werden. Die Einpunktung nach HAMELMANN/Leger wurde modifiziert ohne Takata-Wert.

Die prognostischen Einstufungen decken sich nicht. Wendet man die Kriterien von HAMELMANN/LEGER an, ergibt sich eine viel höhere Zahl von Patienten mit schlechter Prognose. Bei der Aufgliederung getrennt nach Geschlechtern ergab sich kein signifikanter Unterschied.

B L U T U N G :

Anzahl:

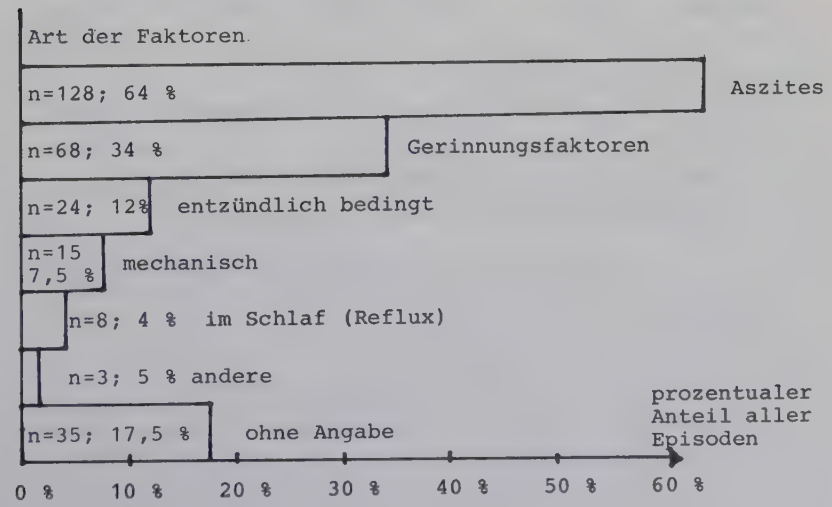
138 Patienten mit Zirrhose hatten insgesamt 201 Blutungsepisoden. Bei 104 Männern kam es zu 151 Blutungen und bei 34 Frauen zu 50 Blutungen.
Die Blutungsanzahl korreliert weder zum Geschlecht, noch zur Schwere der Leberzirrhose.

Blutungsauslösende Faktoren:

Folgende Faktoren werden von verschiedenen Autoren (32, 44, 57, 61) als mögliche Auslöser für Blutungen angesehen:

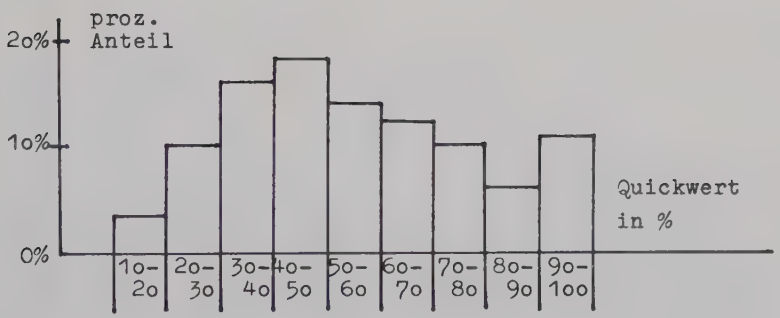
- Aszites
- pathologischer Gerinnungsstatus
- entzündliche (Alkoholexzess, Ösophagitis, Hiatushernie)
- mechanische (Husten, Würgen, Erbrechen, Pressen (WC), Essen, Sondenziehen, Mallory Weiß)

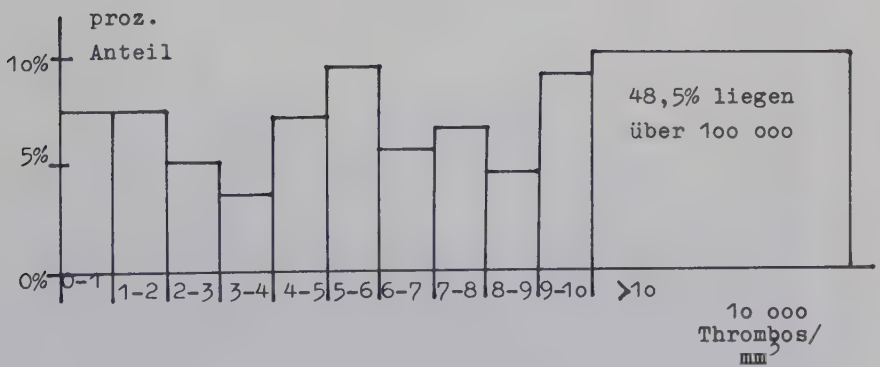
Abb. 9: Blutungsauslösende Faktoren bei n=201 Blutungsepisoden; prozentualer Anteil aller Episoden unseres Kollektivs; auch multiple Angaben möglich



Wie weit sie im Einzelfall tatsächlich eine Rolle bei der Blutungsauslösung spielen, kann nicht gesagt werden. Bezüglich des Gerinnungsstatus als Mitauslöser gehen die Meinungen weit auseinander (44). SCHUSTER (61) gibt an, daß einzelne Gerinnungsfaktoren (II, V, X) unter 20 % der Norm liegen müssen, und/oder die Thrombozytenzahl unter $30.000/mm^3$, wenn sie als potentielle Mitursache der Blutung angesehen werden sollen.
Falls ein vollständiger Gerinnungsstatus nicht vorhanden wäre, solle man den Quickwert als wichtigsten Indikator für eine eventuelle Mitursache eines pathologischen Gerinnungsstatus für die Blutungsauslösung betrachten. Im Tübinger Patientengut wurden Patienten, die einen Quickwert kleiner 50 % und deren Thromobozytenzahl kleiner als $100.000/mm^3$ hatten in der Sparte, der durch einen pathologischen Gerinnungsstatus mitausgelösten Blutung mitaufgeführt. Laut SCHUSTER würde aber schon allein ein niedrigerer Quickwert genügen.
Bei 2/3 aller Patienten lag zum Zeitpunkt der Blutung Aszites vor, bei einem Drittel war der Gerinnungsstatus im Sinne obiger Definition pathologisch.
12 % der Patienten hatten entweder eine Hiatushernie, oder eine Ösophagitis. Auch Patienten mit einem der Blutung vorausgegangenen Alkoholexzess wurden dieser Gruppe zugeteilt, bei der eine entzündliche Genese für die Blutungsauslösung angenommen wurde (44).
Bei 17 % der Patienten ließen sich retrospektiv keine auslösenden Faktoren feststellen.
Die Verteilung der Quickwerte und der Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der Erstaufnahme zeigt Abb. 10.

Abb.1o: Quickwert und Thrombozytenzahl/mm^3 bei der Erstaufnahme infolge der Blutung; prozentualer Anteil aller n=2o1 Blutungsepisoden





Blutungslokalisation:

Die Ösophagusvarizen stellen einen hohen Anteil an den Blutungsursachen mit 51 o/o (Tab. 11 und Abb. 11). Addiert man den Anteil der Patienten mit multipler Blutungsquelle, bei denen eine der Blutungslokalisationen Ösophagusvarizen waren, so ergibt sich ein Anteil von 67 % der Patienten mit Ösophagusvarizen als Blutungsquelle. Zusammen mit den 3 % Fundusvarizen stellen die Varizen also 70 % der Blutungsquellen.
An zweiter Stelle steht in weitem Abstand die erosive Gastritis mit 5,5 %; wird auch hier der Anteil der Gastritis bei multiplen Blutungsquellen addiert, so erhöht sich die Zahl auf 10,5 % (Tab. 12).
Die weiteren Blutungsquellen folgen in weitem Abstand hinter den Varizen.
Radiologisch wird ein größerer Anteil an Varizenblutungen angegeben, da der Nachweis von Varizen häufig zur Annahme führte, daß diese Blutungsursache seien (bei 68 % der nur radiologisch untersuchten Patienten). Dagegen lag der Anteil bei nur endoskopisch untersuchten Patienten mit 51 % Varizen geringer (Tab. 11). Diese Angaben entsprechen denen DAGRADIS (8), der radiologisch 61 % Varizen als Blutungsquelle feststellte, endoskopisch dagegen nur 41 %.

Bei den beiden "anderen" Blutungsquellen (Tab. 11) handelt es sich einmal um Darmpolypen (durch Obduktion nachgewiesen) und zum anderen um innere Hämorrhoiden (durch Proktoskopie nachgewiesen). Bei 4 Patienten konnte die Blutungsquelle nicht festgestellt werden, da die Blutung präfinal war und keine Obduktion durchgeführt wurde.
Bei einem Teil der Patienten fanden sich neben der gesicherten Blutungsquelle andere Befunde, die als potentielle Blutungsquellen in Frage kamen (Abb. 12).
Bei jedem 10. Patienten muß bei Vorliegen einer Blutung entweder mit einer erosiven Gastritis oder mit Ösophagusvarizen, die nicht bluten als Nebenbefund gerechnet werden.

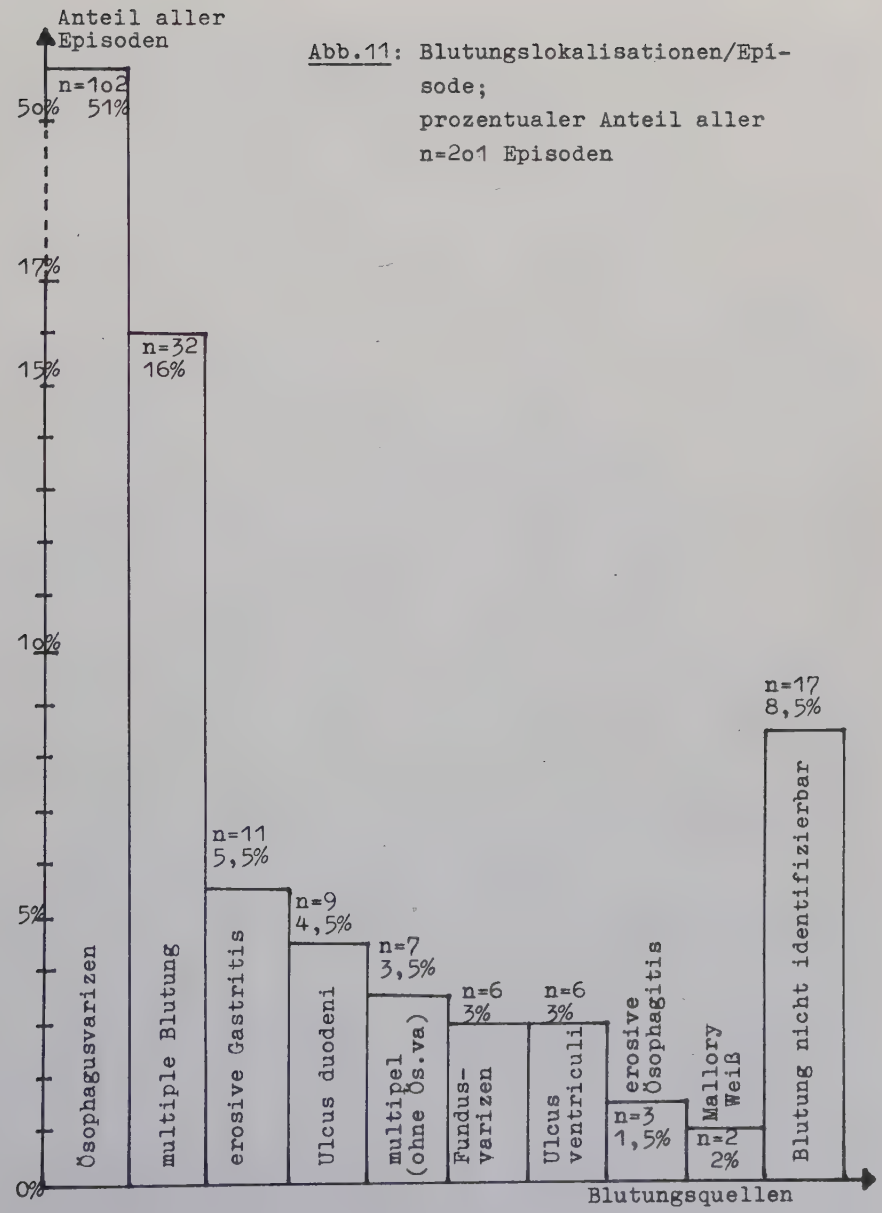


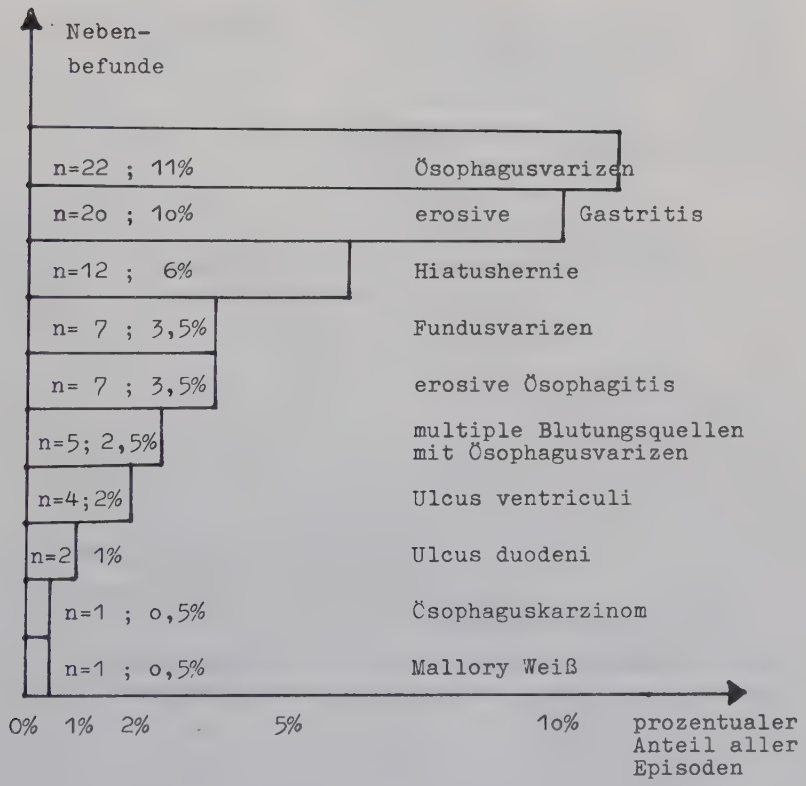
Abb.11: Blutungslokalisationen/Episode;
prozentualer Anteil aller n=201 Episoden

Tab.11: Blutungslokalisationen/Blutungsepisode gegliedert nach Befundung;
n=2o1 Blutungsepisoden

Blutungs-lokalisation	Summe	Befundung nur endo	nur rad.	nur Obd.	endo + rad	endo + Obd.	rad + Obd.	endo + Obd. + rad
Ösophagusvarizen	1o2 ≙ 51%	4o	17	13	2o	9	1	2
Fundusvarizen	6≙3%	2	3	-	1	-	-	-
Ulcus ventriculi	6 ≙3%	4	-	-	1	1	-	-
Ulcus duodeni	9 ≙ 4,5%	4	-	-	2	2	1	-
Mallory Weiß	2 ≙1%	1	-	1	-	-	-	-
erosive Gastritis	11≙ 5,5%	5	-	1	2	3	-	-
erosive Ösophagitis	3 ≙ 1,5%	1	-	1	-	1	-	-
multiple Blutung (mit Ösophagus-varizen)	32 ≙ 16%	11	3	4	6	5	2	1
Multiple Blutung (ohne Ösophagus-varizen)	7 ≙ 3,5%	2	-	1	2	1	1	-
andere Blutung	2 ≙ 1%	-	-	-	1	1	-	-
nicht identifi-zierbar	17 ≙ 8,5%	8	2	2	5	-	-	-

endo≙ endoskopisch; rad≙ radiologisch; Obd≙ durch Obduktion

Abb.12: Potentielle Blutungsquellen, die als Nebenbefund zum Zeitpunkt der Diagnostik nicht bluteten; n = 8o Nebenbefunde ; prozentualer Anteil aller n=2o1 Blutungsepisoden.



Mehrfachblutung bei einer Blutungsepisode:

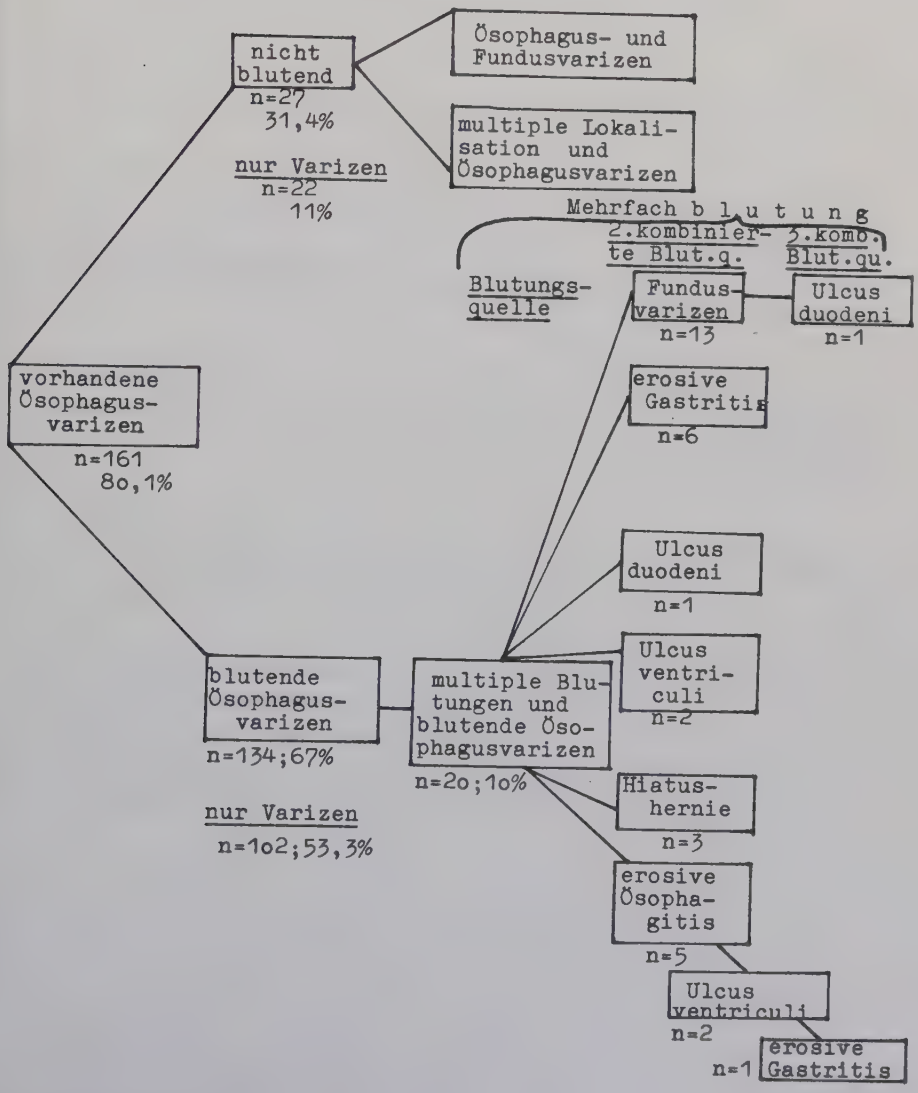
Bei n=39 Patienten (19,4 % der 201 Blutungsepisoden) wurden mehrere Blutungsquellen zum gleichen Zeitpunkt diagnostiziert. Tab. 12 gibt eine Übersicht über die Blutungslokalisation bei Mehrfachblutungen mit Beteiligung blutender Ösophagusvarizen.

Tab. 12: Mehrfachblutung bei einer Blutungsepisode mit Beteiligung blutender Ösophagusvarizen; n=32

Lokalisationen	n
Ösophagusvarizen + Ösophagitis	3
" + Gastritis	6
" + Ulcus duodeni	1
" + Ulcus ventriculi	2
" + Hiatushernie	3
" + Fundusvarizen	12
" + Fundusvarizen+Ulcus duodeni	1
" + Ösophagitis+Ulcus ventricul.	1
" + Gastritis + Ösophagitis + Ulcus ventriculi	1

In Abb. 13 sind im unteren Teil die Mehrfachblutungen von den Ösophagusvarizen ausgehend dargestellt (entspricht der Tab. 12).
Zusätzlich ist der Anteil der Ösophagusvarizen mitaufgeführt, bei dem sie allein Blutungsquelle waren. Zusammengehörige Kombinationen wurden durch Linien verbunden.
Mitaufgenommen wurden auch die Befunde, bei denen die Varizen zwar vorhanden waren, aber nur ein Nebenbefund waren (Abb. 13 oben).

Abb.13: blutende und nicht blutende Ösophagusvarizen unseres Krankenguts; n=201 Episoden, prozent. Anteil daran; Mehrfachblutungen, bei denen blutende Ösophagusvarizen auftraten, wurden weiter aufdifferenziert



Bei 80 % der Patienten waren Ösophagusvarizen vorhanden. Bei 13,4 % der Patienten waren sie jedoch nur ein Nebenbefund (oberer Teil Abb. 13). Bei 15 % der Blutungen aus Ösophagusvarizen (20 von 134 Patienten) lagen neben den blutenden Varizen noch andere Blutungsquellen vor.
Tab. 13 gibt eine Übersicht über Mehrfachblutungen, bei denen Ösophagusvarizen als Blutungsquelle nicht beteiligt waren.

Tab. 13: Mehrfachblutungen bei einer Blutungsepisode ohne Ösophagusvarizenblutung; n=7

Lokalisation	n
Gastritis + Fundusvarizen	1
" + Ulcus duodeni	0
" + Ulcus ventriculi	2
Ösophagitis + Hiatushernie	2
Ulcus duodeni + Ulcus ventriculi	1

Bei Mehrfachblutungen waren als Blutungsquellen beteiligt (Tab. 12, 13): Ulcus ventriculi n=7, Ulcus duodeni n=3, Fundusvarizen n=14, Ösophagusvarizen n=20, erosive Ösophagitis n=7 und erosive Gastritis n=10.
Am häufigsten ist die Kombination Fundusvarizen/Ösophagusvarizen n=12, gefolgt von der Kombination Ösophagusvarizen und erosive Gastritis n=6. Eine erosive Gastritis zusammen mit anderen Blutungsquellen trat bei 10 Blutungsepisoden auf. Andere Kombinationen fallen zahlenmäßig wenig ins Gewicht.

Rezidivblutungen:

Ein Anteil der Patienten hatte im Beobachtungszeitraum nicht nur eine, sondern mehrere Blutungsepisoden.
Tab. 14 zeigt, wie sich die Blutungsrezidive auf die einzelnen Patienten verteilten.

Tab. 14: Rezidivanzahl pro Patient
n=138 Patienten, n=201 Blutungsepisoden

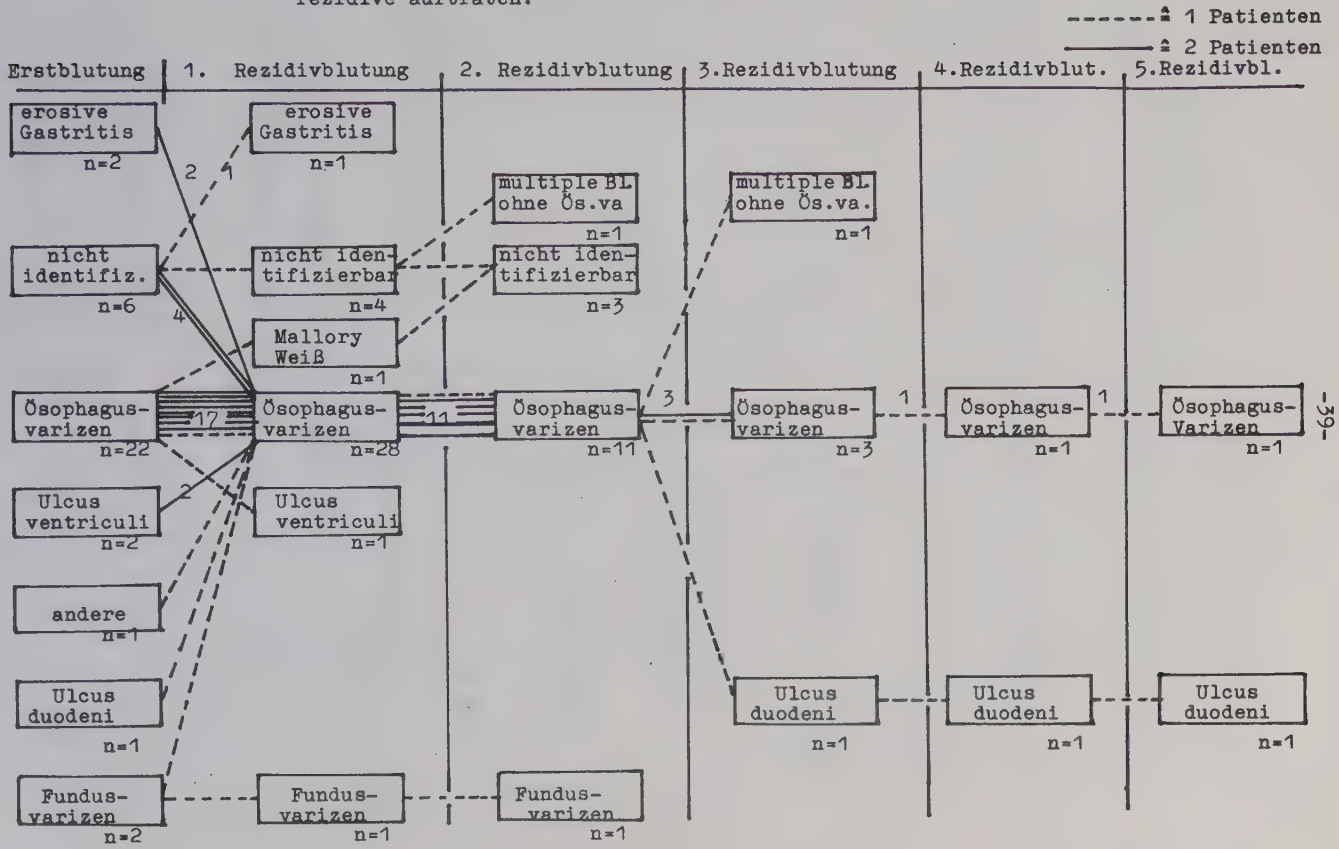
Rezidivanzahl	ohne R.	1	2	3	4	5
Zahl der Patienten	102	20	11	3	0	2

102 Patienten hatten nur eine Blutung, 36 Patienten jedoch eine oder mehrere Rezidivblutungen.

Lokalisation der Rezidivblutung:

Abb. 14 stellt die Blutungslokalisationen bei den 36 Patienten dar, die eine Rezidivblutung hatten. Bei diesen Patienten kam es zu insgesamt 60 Folgeblutungen nach einer Erstblutung. In der Abbildung wurde darauf verzichtet, Ösophagusvarizenblutungen mit zusätzlichen Blutungsquellen gesondert darzustellen, sie wurden unter der Lokalisation Ösophagusvarizen subsummiert.
Für die einzelnen Rezidive sind die Blutungsquellen untereinander aufgeführt. In jedem Kästchen der Abbildung ist die Anzahl der Patienten für jede Blutungslokalisation angegeben. Der Zusammenhang zwischen den folgenden Blutungsquellen wurde durch Verbindungslinien wiedergegeben. Dabei entsprechen die durchgezogenen Linien je zwei und die gestrichelten Linien je einem Patienten.
Die Ösophagusvarizen sind die häufigste Lokalisation von Rezidivblutungen. Auch bei anderer Erstblutungsquelle konzentriert sich die Rezidivblutung immer mehr auf die eine Blutungslokalisation Ösophagusvarizen.
Ein Patient mit alkoholischer Zirrhose verhält sich bzgl. der Blutungsquelle anders. Er blutete 3 mal aus Ösophagusvarizen, bei den weiteren 3 Folgeblutungen jedoch aus einem Ulcus duodeni, an dem er letztlich verblutet ist.

Abb.14: Rezidivblutungslokalisationen aufgegliedert nach den einzelnen Rezidiven bei n=36 Patienten, bei denen insgesamt 6o Blutungsrezidive auftraten.

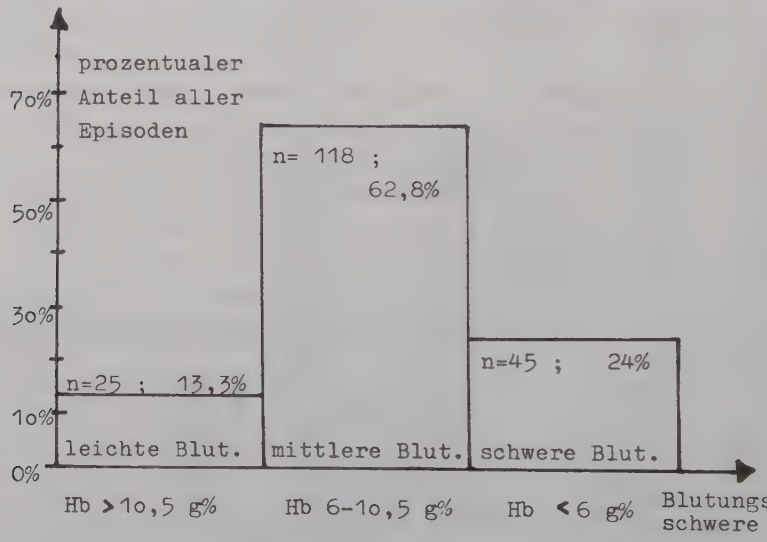


Blutungsschwere:

In der Einteilung der Blutungsschwere ist es schwierig, objektive Kriterien zu finden, die ein Korrelat zur Schwere der Blutung herstellen.
In der Literatur wurden folgende drei Kriterien angegeben:

1) THEISINGER (zitiert in MARX/THIESS (44) teilt den Schweregrad der Blutung in 3 Bereiche ein und orientiert sich dabei am Hb. Auch die Tübinger Patienten wurden nach diesem Kriterium untersucht (Abb. 15).

Abb. 15: Blutungsschwere nach THIES/THEISINGER (44) mit dem Kriterium Hb;
n=188 (bei diesen waren die Labordaten vorhanden)



Es wurde aber im weiteren Verlauf dieser Untersuchung auf diese Einteilung verzichtet. POPPER und SHERLOCK geben an, daß schon aufgrund der Lebererkrankung allein, eine Anämie resultiert, ohne daß unbedingt eine Blutung vorliegen muß. Ob das nun Knochenmarksdepression, verstärkte Hämolyse,

Hypersplenismus oder nur die Hypervolämie bedingt, bleibt dahingestellt. Auf jeden Fall schließt dies jedoch eine ausschließliche Betrachtung des Hb bei Leberzirrhotikern als Beurteilungskriterium für den Schweregrad der Blutung aus.

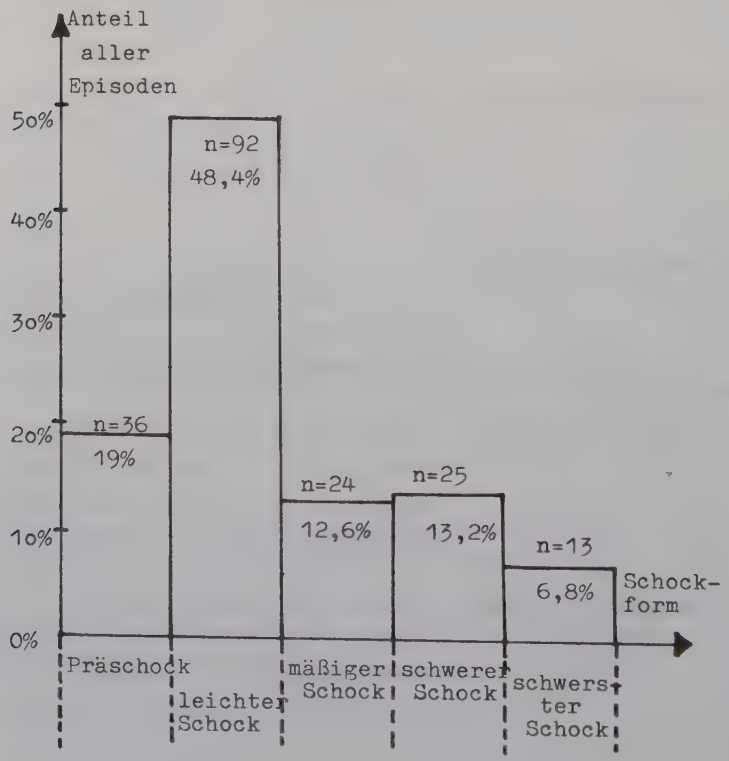
2) Teilt man die Schockstadien nach ZITTEL/ZIMMERMANN (zitiert in MARX/THIESS (44) ein (Tab. 15), so ergibt sich für die 190 Patienten, für die eine Einteilung möglich war, eine Verteilung, wie sie in Abb. 16 dargestellt ist.

Tab. 15: Einteilungskriterien der Schockstadien nach ZITTEL und ZIMMERMANN (44)

1) Präschock:	Blutverlust 10-15 % (500-750 ml) Tachykardie (+), RR-Abfall (+), besonders im Stehen
2) leichter Schock:	Blutverlust 20-25 % (1-1,5 l); Tachykardie > 100; RR-Abfall (+) bis +; Schockindex wenig größer 1; Oligurie (+) bis +
3) mäßiger Schock:	Blutverlust 30-35 % (1,5-1,75 l); Tachykardie ++; RR-Abfall + (70-90 mmHg); Schockindex etwa 1,5; Unruhe, Blässe, kalter Schweiß; Oligurie ++ (< 0,5 l/Tag)
4) schwerer Schock:	Blutverlust 35-40 % (1,75-2 l); Tachykardie +++; RR-Abfall (60-70 mmHg); Schockindex > 1,5; extreme Blässe, Zyanose, Somnolenz; Oligo- bis Anurie (< 0,1 l/Tag)
5) schwerster Schock:	Blutverlust 40-50 % (2-2,5 l); Tachykardie +++; RR-Abfall (<50 mmHg); Schockindex > 1,5; Atemnot, Zyanose, Koma, fleckige Haut, Somnolenz, ZVD↓, Anurie

Eine Korrelation zwischen den Kriterien nach THEISSINGER und nach ZITTEL/ZIMMERMANN ist nicht eindeutig herzustellen, wie eine Untersuchung von MARX (44) ergab.
Beim Tübinger Patientengut wurden die in Tab. 15 oben angeführten Kriterien angewendet. Schwierigkeiten machte, daß manche der erforderlichen klinischen Parameter nicht genau dokumentiert waren. ZITTEL/ZIMMERMANN wenden jedoch unter anderen den Parameter des Schockindexes (Herzfrequenz und systolischer Blutdruck) an. Dieser stellt ein genügend "hartes" Datum dar, um als Kriterium Benutzung zu finden. In Abb. 16 ist die Verteilung der Patienten auf die Schockstadien dargestellt. Nahezu die Hälfte der Patienten wiesen einen leichten Schock auf.

Abb. 16: Blutungsschwere nach ZITTEL und ZIMMERMANN (44) bei n=190 Blutungsepisoden



3) Bei etwaigen Unstimmigkeiten wurde auf das Kriterium von TÉRES et al (68) zurückgegriffen. Es wurde dann herangezogen, wenn aufgrund der fehlenden anderen Parameter Schwierigkeiten bestanden, die Patienten bzgl. der Blutungsschwere einzuteilen und Angaben über Bluttransfusionen vorlagen.
TÉRES beurteilt eine Blutung als massiv, wenn mehr als 300 ml Blut/h über einen Zeitraum von 6 Stunden oder länger transfundiert wurde, um einen normalen Blutdruck aufrecht zu erhalten. Als persistierende Blutung wurde sie eingestuft, wenn sie länger als 60 h anhielt, oder mehr als 3000 ml Blutkonserven unabhängig von der Zeit benötigt wurden. Dieses alleinige Kriterium erscheint aber aus der retrospektiven Sicht im Blick auf die doch relativ subjektive Verordnung der Ärzte zu unscharf.

Das Kriterium von ZITTEL und ZIMMERMANN scheint die wenigsten Schwächen aufzuweisen und wurde deshalb für die Einteilung der Blutungsschwere verwendet.

Blutungsschwere und Quickwert:

Es läßt sich ein Unterschied bzgl. des Quickwertes zwischen den 2 Gruppen von Patienten mit dem Stadium eines Präschocks/leichten Schock und den 3 schwereren Schockformen feststellen. Einen Quickwert kleiner 50 % haben im Stadium des Präschocks und leichten Schocks 40 % der Patienten und 60 % der Patienten, die eine der 3 schwereren Schockformen haben (signifikant $p < 5$ % mit dem χ^2-Test).
D.h., wenn ein Patient einen Quickwert kleiner 50 % hat, ist die Wahrscheinlichkeit größer, daß er in eine der drei schwereren Schockformen einzustufen ist.

Blutungsschwere und Thrombozytenzahl:

Der Rückschluß von der Thrombozytenzahl auf die Blutungsschwere ist verglichen mit dem bei den Quickwerten noch eindeutiger.

Tab. 16: Thrombozytenzahl bei verschiedenen Schockstadien (nach ZITTEL/ZIMMERMANN)

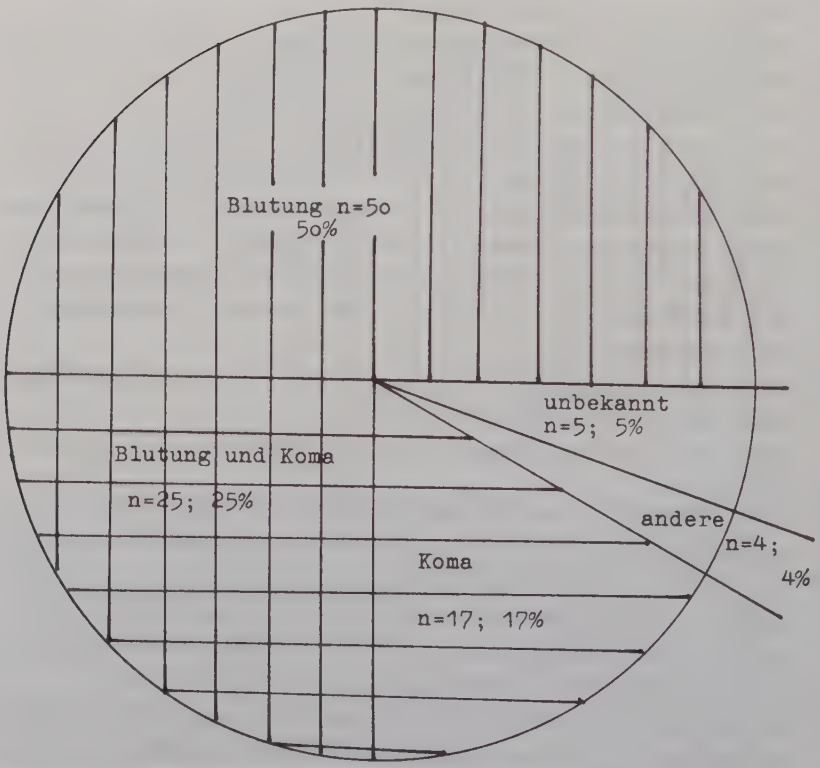
Thrombozytenzahl	Schockform Präschock bis mäßiger Schock	schwerer + schwerster Schock	Signifikanz
≥ 100.000/ml	56 %	22 %	$p < 1$ %
< 100.000/ml	44 %	78 %	$p < 1$ %
≥ 80.000/ml	66 %	45 %	$p < 5$ %
< 80.000/ml	34 %	55 %	$p < 5$ %

Patienten mit dem Schockstadium Präschock bis mäßiger Schock hatten eine signifikant höhere Thrombozytenzahl als Patienten mit den beiden schwersten Schockformen. Dieser Unterschied war sowohl bei einer Grenze von 80.000/ml ($p < 5$ %), als auch von 100.000/ml ($p < 1$ %) signifikant. Schon bei einer Thrombozytenzahl kleiner 100.000/ml ist also anzunehmen, daß die Patienten sich bei einer Blutung in einem der 2 schwereren Schockstadien befinden werden.

Todesursache:

Schlüsselt man die Todesursachen der 101 verstorbenen Patienten auf, so erhält man das Schaubild Abb. 17. Bei 47 % der Verstorbenen wurde eine Obduktion vorgenommen. Bei den übrigen Patienten wurde die Todesursache klinisch diagnostiziert.
Bei 5 Patienten konnte keine Angabe zur Todesursache gemacht werden. Hier war entweder klinisch kein genauerer Anhalt für die Todesursache bei fehlender Obduktion möglich, oder die Patienten verstarben außerhalb des Krankenhauses.
Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die Diagnose der Leberzirrhose und eine gastrointestinale Blutung. Der Anteil der Patienten, die aufgrund der Blutung starben muß deswegen gegenüber einem unselektierten Krankengut von Leberzirrhotikern höher liegen. Als andere Todesursache tauchten einmal eine Sepsis, dann ein Pankreaskopfkarzinom und ein Ösophaguskarzinom auf. Ein Patient verstarb im Nierenversagen.
Bei mehreren Angaben zur Todesursache war der primär zum Tode führende Faktor nicht eindeutig zuzuordnen, so daß zumeist im Obduktionsbefund mehrere Todesursachen nebeneinander stehen.
Addiert man die Anteile des Kollektivs mit nur einer Todesursache zum Anteil mit kombinierter Todesursache, so ergibt sich, daß bei 75 % der Tod im Zusammenhang mit der Blutung stand, 42 % starben im Koma und 9 % im Nierenversagen. Dabei liegt der Anteil der durch eine Ösophagusvarizenblutung allein verursachten Mortalität bei 32 %.
Untersucht man die Abhängigkeit der Todesursachen von der Ätiologie, Blutungslokalisation und der Schwere der Leberzirrhose, so ergibt sich kein Zusammenhang dieser Faktoren mit der Todesursache.

Abb.17: Todesursachen der 1o1 Patienten, die im Verlauf des Beobachtungszeitraums gestorben sind.
Bei n=48 wurde eine Obduktion vorgenommen;
prozentualer Anteil der Patienten ; n=1o1



Koma und Blutung: Darin sind 6% (n=6) der Patienten enthalten, die final ein Nierenversagen hatten.

Koma: Darunter hatten 14% nur ein Koma, 2% zusätzlich ein Nierenversagen und 1 Patient einen Morbus Hodgkin.

Prognose/Überlebenszeit:

Berechnungsmethode:

Bei der Berechnung der Prognose der Leberzirrhose wurde die Methode von CUTLER und EDERER (7), die auch von COLTON (4) und PFLANZ (54) ausführlich beschrieben wurde, angewendet. Diese Methode versucht, die Schwierigkeit zu umgehen, die darin besteht, daß in den meisten Longitudinalstudien aus Zeitgründen nicht alle Patienten bis zu ihrem Tode beobachtet werden können. Dadurch kommen bei vielen Studien Fehler in der Berechnung der Überlebensquotienten zustande, die eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander nicht gewährleisten.
Üblicherweise wird die Anzahl der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten mit der Gesamtzahl der untersuchten Kranken verknüpft, ohne zu berücksichtigen, daß ein Teil des Kollektivs nicht über die gesamte Zeitdauer beobachtet wird. Diese Berechnungsart führt in unserem Kollektiv zu einer 5-Jahresüberlebensrate von 43 %, wenn von 138 beobachteten Patienten 79 in diesem Zeitraum verstarben.
Diese Aussage ist aber zu optimistisch, da 15 von 138 Patienten nur über einen kürzeren Zeitraum als 5 Jahre verfolgt werden konnten; denn bei dieser Berechnung wird davon ausgegangen, daß diese 15 Patienten 5 Jahre überlebt hätten. Schließt man diese 15 Patienten aus der Berechnung aus, so ergibt sich eine Überlebensrate nach 5 Jahren von 22 %. Diese Aussage ist jedoch zu pessimistisch, da diese 15 Patienten einen Teil des Beobachtungszeitraums überlegen, was ebenfalls in die Betrachtung miteingehen muß. Diesen Schwierigkeiten versucht die Methode von CUTLER und EDERER abzuhelfen, die zwischen beiden Extremen liegt. Hier wird für die Abb. 18 die Berechnung der Überlebenskurve exemplarisch für die folgenden Kurven beschrieben und im übrigen auf die Literatur verwiesen (4, 54). In Tab. 17 ist die Überlebensdauer der Patienten vom Zeitpunkt der Diagnose der Zirrhose

an getrennt für die Patienten, die am Stichtag 1.1.80 noch lebten und die, die schon verstorben waren aufgeführt. Dabei wurden die Überlebenszeiten in verschiedene Intervalle aufgeteilt.
Im Tübinger Untersuchungszeitraum fiel kein Patient aus der Studie heraus, ohne daß eine Aussage über sein Überleben möglich gewesen wäre. Mit Hilfe der von den Hausärzten beantworteten Fragebögen konnte am Stichtag eine Aussage über das Überleben aller Patienten gemacht werden.

Tab. 17: Überlebenszeit der Patienten vom Zeitpunkt der Diagnose an dem Stichtag 1.1.80 getrennt nach Patienten, die am Stichtag noch lebten (1) und denjenigen, die schon verstorben waren (✠)

Überlebenszeit	am Stichtag		Überlebenszeit	am Stichtag	
	1	✠		1	✠
0 - 1 Monat	-	18	3 - 4 Jahre	2	8
1 - 3 Monate	-	20	4 - 5 Jahre	7	5
4 - 6 Monate	-	7	5 - 6 Jahre	3	7
7 - 9 Monate	-	4	6 - 7 Jahre	4	2
10 - 12 Monate	-	7	7 - 8 Jahre	6	3
13 - 15 Monate	-	2	8 - 9 Jahre	1	2
16 - 18 Monate	1	2	9 - 10 Jahre	2	1
19 - 24 Monate	3	2	10 - 11 Jahre	1	3
25 - 30 Monate	1	5	11 Jahre	5	4
31 - 36 Monate	1	2	-	-	-

Um die Prognose des Patientenkollektivs beurteilen zu können, muß der Gesamtverlauf der Erkrankungen auf einen gemeinsamen Ausgangspunkt hin transformiert werden, der im Krankheitsverlauf bei allen Kranken gemeinsam vorkommt. Da der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns nicht genau feststellbar ist, muß man sich als Nullpunkt mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung begnügen (54). Dieser Zeitpunkt ist subjektiv gewählt, jedoch wurde von den meisten Autoren ebenso verfahren.

Tab. 18 zeigt die aus der Literatur (4) verwendeten Symbole:

Tab. 18: verwendete Symbole aus der Literatur (4) und Übersetzung

q_x = quote (Quote)
d_x = death (Tote)
w_x = withdrawn (Wegfallende)
O_x = under observation (unter Beobachtung)

In Tab. 19 erfolgt eine Umstellung von Tab. 17 auf oben erwähnten Nullpunkt hin. Sie führt für jedes Zeitintervall nach Diagnosestellung der Leberzirrhose die zu Beginn des Intervalls unter Beobachtung stehenden Patienten (O_x), die Zahl der Toten im Intervall (d_x) und die Zahl der Patienten, die im Intervall lebend aus der Studie herausfielen (w_x) an.

Tab.19: Umstellung von Tab.17 auf den Zeitpunkt der Diagnose hin;
Jahre unter Beobachtung seit der Diagnose getrennt nach Lebenden und Verstorbenen

Zeit seit der Diagnose	Lebend und unter Beobachtung zu Beginn des Intervalls O_x	Tote im Intervall d_x	Lebend aus der Studie herausgefallen w_x
0-1 Monat	138	15	0
1-3 Monate	123	2o	0
4-6 Monate	1o3	7	0
7-9 Monate	96	4	0
1o-12Monate	92	7	0
13-15Monate	85	2	0
16-18Monate	83	2	1
19-24Monate	8o	2	3
25-3oMonate	75	5	1
31-36Monate	69	2	1
3-4 Jahre	66	8	2
4-5 Jahre	56	5	7
5-6 Jahre	44	7	3
6-7 Jahre	34	2	4
7-8 Jahre	28	3	6
8-9 Jahre	19	2	1
9-1o Jahre	16	1	2
1o-11 Jahre	13	3	1
> 11 Jahre	9	4	5

Beispiel: Im ersten Zeitintervall (bis zum 1. Monat nach Diagnosestellung) waren alle O_1 = 138 Patienten unter Beobachtung. Davon starben in diesem Intervall d_1 = 15. Zum Beginn des 2. Intervalls wurden noch O_2 = 138 - 15 = 123 Patienten beobachtet.

Zu Beginn des 8. Zeitintervalls (19. - 24. Monat nach der Diagnose) standen noch O_8 = 80 Patienten unter Beobachtung, d_8 = 2 starben. W_8 = 3 Patienten fielen aus der Beobachtung heraus, weil sie zum Zeitpunkt des Studienendes noch lebten. D.h. bei diesen 3 Patienten wurde am 20. Monat vor Studienende die Diagnose Leberzirrhose gestellt, so daß sie über genau diese 20 Monate beobachtet werden konnten. Über die verbleibende Lebensdauer ist bei diesen Patienten keine Aussage möglich (Tab. 19).

Die Lebenstafelkalkulation geht davon aus, daß die Patienten die in einem Zeitintervall lebend aus der Studie herausfallen durchschnittlich noch die Hälfte des Zeitraums beobachtet werden konnten. Sie fielen also in der Mitte des jeweiligen Intervalls heraus. Ferner gehen die Autoren davon aus, daß die "Ausfälle" für die andere Hälfte des Intervalls, in der sie nicht beobachtet wurden, die Hälfte der für diesen Zeitraum gültigen Mortalität haben.

Es ergibt sich also im Zeitintervall x bis x + 1 eine Mortalität:

$$q_x = w_x \cdot (q_x/2)$$

Dies stellt eine Mitteilung der Überlebenschance der aus der Studien herausfallenden Patienten zwischen der oben angeführten optimistischen und pessimistischen Berechnungsmethode dar.

Somit ergibt sich für die im Zeitintervall beobachteten Patienten O_x bei d_x Toten im Intervall eine Mortalität von

$$q_x = \frac{d_x + w_x \ (q_x/2)}{O_x}$$

oder umgerechnet $q_x = \frac{d_x}{O_x - (w_x/2)}$

(Herleitung in der Literatur (4)).
Die Tab. 20 stellt die weitere Ausrechnung der Überlebenstafelkalkulation mit der obigen Formel dar.
Das Komplement der Mortalität q_x ergibt die Überlebenschance $p_x = 1 - q_x$ im Zeitintervall. Zur Berechnung der kumulierten Überlebenschance bedient man sich des Multiplikationsgesetzes der Wahrscheinlichkeitsrechnung (bedingte Wahrscheinlichkeit).

Bsp.: Überlebenschance des 1. Zeitintervalls: $p_1 = 0{,}8913$
Überlebenschance des 2. Zeitintervalls:

$$p_2 = p_1 \cdot p_2 = (0{,}8913)\ (0{,}8373)$$
$$= 0{,}7464$$
(aus Tab. 20)

So läßt sich die Überlebensquote für alle weiteren Zeitabschnitte berechnen.

Tab.2o: Lebenstafelkalkulation mit Standartfehler
n=138 Patienten

Zeit seit Leberzirrhosediag.	Mortalität im Intervall $q_x = \frac{d}{O_x - w_x/2}$	Überlebenschance im I. $p_x = 1-q_x$	kumulierte Überlebenschance p_x	Standartfehler SE
0-1 Mo.	$\frac{15}{138-0}$ =0,1o87	0,8913	0,8913	0,o265
1-3 Mo.	$\frac{2o}{123-0}$ =0,1626	0,8373	0,7464	0,00137
4-6 Mo.	$\frac{7}{1o3-0}$ =0,068	0,932	0,6957	0,oo221
7-9 Mo.	$\frac{4}{96-0}$ =0,o416	0,9583	0,6667	o,oo242
1o-12 Mo.	$\frac{7}{92-o}$ =o,o761	o,9239	o,616	o,oo274
13-15 Mo.	$\frac{2}{85-o}$ =o,o235	o,9765	o,6o15	o,oo289
16-18 Mo.	$\frac{2}{83-1/2}$ =o,o2424	o,9758	o,5869	o,oo299
19-24 Mo.	$\frac{2}{8o-3/2}$ =o,o2548	o,9745	o,572o	o,oo311
25-3o Mo.	$\frac{5}{75-1/2}$ =o,o6711	o,9329	o,5336	o,oo342
31-36 Mo.	$\frac{2}{69-1/2}$ =o,o292o	o,97o8	o,518o	o,oo354
3-4 J	$\frac{8}{66-2/2}$ =o,1231	o,8769	o,4543	o,oo4o9
4-5 J.	$\frac{5}{56-7/2}$ =o,o9524	o,9o48	o,411o	o,oo4oo
5-6 J.	$\frac{7}{44-3/2}$ =o,1647	o,8353	o,3433	o,ooo51
6-7 J.	$\frac{2}{34-4/2}$ =o,o625	o,9375	o,3219	o,oo539
7-8 J.	$\frac{3}{28-6/2}$ =o,12oo	o,88oo	o,2832	o,oo629
8-9 J.	$\frac{2}{19-1/2}$ =o,1o81	o,892o	o,2526	o,oo726
9-1oJ.	$\frac{1}{16-2/2}$ =o,o714	o,9286	o,2346	o,o1871
1o-11J.	$\frac{3}{13-1/2}$ =o,24oo	o,76oo	o,1783	o,o1872
>11 J.	$\frac{4}{9-5/2}$ =o,888o	o,1111	o,oo198	o,oo912

Es ergibt sich eine 5-Jahresüberlebensrate $p_x = 0{,}411$

$= 41{,}1\ \%$,

somit eine 5-Jahresmortalität von $q_x = 1 - p_x$

$= 0{,}589 = 58{,}9\ \%$.

Diese Ergebnisse lassen sich in Form der Überlebenskurven darstellen, die in den folgenden Abbildungen für unterschiedliche Korrelationen zu anderen Parameter auf demselben Rechenweg zustandekommen.
Für die Berechnung des Standardfehlers der Überlebenschancen ergibt sich nach GREENWOOD (22) die Formel:

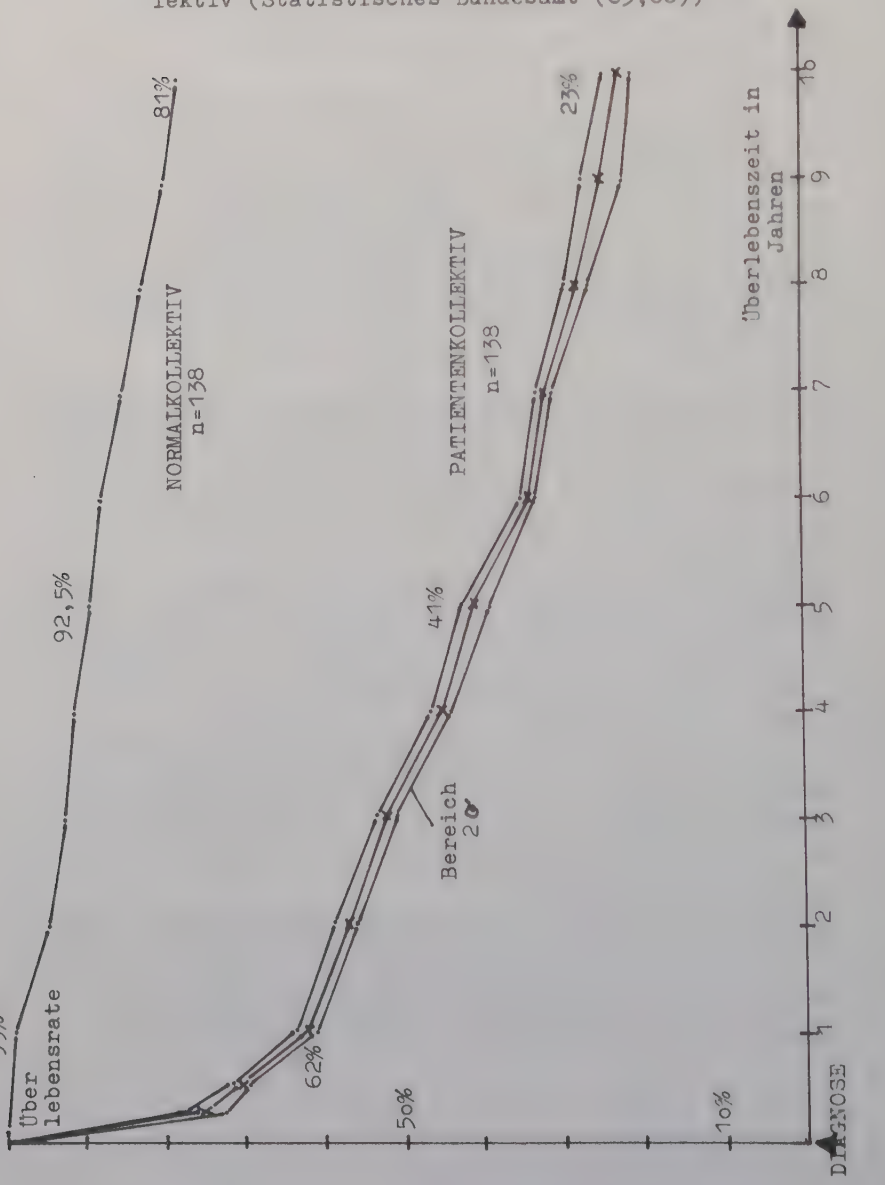
$$SE(p_x) = p_x \sqrt{\Sigma \frac{d_x}{(O_x - w_x/2)\ (O_x - d_x - w_x/2)}} = p_x \sqrt{\Sigma \frac{q_x}{O_x - d_x - (w_x/2)}}$$

Ergebnisse:

Zwischen beiden Geschlechtern besteht kein signifikanter Unterschied in der Prognose (χ^2-Test und log-rank-Test). Deshalb kann auf eine weitere geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet werden.
Die anfangs exponetiell abfallende Überlebenskurve (Abb. 18) geht in einen relativ linearen Abfall über. Die Prognose der Patienten, die 3 Monate nach Diagnosestellung noch leben, ist günstiger als die Anfangsprognose für alle. Denn im 1. Monat nach der Diagnose beträgt die Mortalität für alle 11 %, vom 1-3 Monat sogar 16 % (Tab. 20, 2. Spalte), danach beträgt sie noch zwischen 2 und % im Einzelintervall.

Innerhalb der ersten 3 Monate versterben 25 % der Patienten mit Leberzirrhose. Nach 1 Jahr leben noch 62 %, nach 3 Jahren leben noch die Hälfte. Die 5-Jahresmortalität beträgt 58,9 % und nach 10 Jahren sind 77 % der Patienten verstorben (Abb. 18).
Betrachtet man die Werte nicht isoliert, sondern zieht die Bevölkerungsentwicklung (Normalsterblichkeit) eines in Alter und Geschlecht vergleichbaren Kollektivs aus der Bevölkerungstafel des statistischen Bundesamts (65, 66) heran, so ändert sich die Aussage.
Ab dem 1. Jahr nach der Diagnosestellung gleicht sich die Sterblichkeit des Patientenkollektivs der der Normalbevölkerung an. Deshalb kann ab dem 1. Jahr nach Diagnosestellung für die überlebenden Patienten die Prognose als relativ gut bezeichnet werden.
Als Berechnungsgrundlage für das Vergleichskollektiv diente die deutsche Sterbetafel (65, 66). Daraus ergab sich folgende Tabelle mit den kumulierten Überlebenschancen der Normalbevölkerung gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung.

Abb.17: Überlebenskurven unseres Patientenkollektivs zusammen mit einem vergleichbaren Normalkollektiv (Statistisches Bundesamt (65,66))



Tab. 21: Überlebenschancen des Vergleichskollektivs der Normalbevölkerung gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung

Zeitraum in Jahren	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
kumulierte Überlebenschance p_x	98,8	97,5	96,3	94,4	92,5	90,6	88,0	85,5	83,0	80,6	78,2

Die Beziehung zwischen der Absterberate der Patienten mit Leberzirrhose und der Normalbevölkerung läßt sich durch die Berechnung der relativen Überlebensraten (nach CUTLER und EDERER (7) ablesen (Tab. 22). Darunter ist das für jedes Intervall berechnete Verhältnis der Überlebensraten der Patienten gegenüber dem Vergleichskollektiv zu verstehen.

Solange die relative Überlebensrate kleiner als 1,0 ist, ist das Mortalitätsrisiko in der Zirrhosegruppe größer als in der Vergleichsgruppe. Dies entspricht dem divergenten Verlauf der beiden Kurven in Abb. 18.

Tab. 22: Relative Überlebensraten der Patienten; n=138

Intervall seit Diagnose in Jahren	Überlebensraten p_x Patienten	Vergleichsgruppe		relative Überlebensrate	
0-1	0,616	0,988		0,624	
1-2	0,9277	0,988		0,939	
2-3	0,9054	0,988	0,9829	0,9164	0,9194
3-4	0,8769	0,980		0,8950	
4-5	0,9048	0,9757		0,9270	
5-6	0,8353	0,9750		0,8570	
6-7	0,9375	0,9730		0,9635	
7-8	0,8800	0,9710	0,9718	0,9060	0,935
8-9	0,8920	0,9710		0,9185	
9-10	0,9286	0,9790		0,9520	

Unsere Ergebnisse zeigen die niedrigste Überlebensrate (relative) im ersten Jahr (0,624), der Durchschnitt des 2.-5. Jahres beträgt 0,9194 gegenüber einem Wert von 0,935 für das 6. bis 10. Jahr.
Eine relative Überlebensrate von 1,0 wird nicht erreicht. Trotzdem läßt sich die Aussage machen, daß die im ersten Jahr schlechte Prognose sich bei den überlebenden Patienten bessert und die Lebenserwartung sich der der Normalbevölkerung annähert; bei unserem Patientengut wird die gleiche Lebenserwartung im Gegensatz zu Untersuchungen in Wien (16) nicht erreicht.

Überlebensdauer und Alter der Patienten:

Vergleicht man verschiedene Altersgruppen miteinander (Abb. 19), so erhält man eine bessere Prognose für die jüngeren Patienten.
Patienten über 55 Jahren haben eine signifikant schlechtere Prognose ($p < 5$ % als Patienten, die jünger sind als 55 Jahre.

Überlebensdauer und Ätiologie der Leberzirrhose:

Abb. 20 stellt die Überlebenskurven der Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie dar. Untersucht wurden Patienten mit alkoholischer Genese und Patienten mit nicht alkoholischer Genese.
Bei 35 Patienten lagen zumeist Alkoholabusus vor und zusätzlich eine Hepatitis in der Anamnese, so daß nicht eindeutig über die Ätiologie entschieden werden konnte. Die beiden Gruppen mit Alkohol und ohne Alkohol als ätiologischem Faktor unterschieden sich hinsichtlich ihrer Überlebenschancen signifikant ($p < 0{,}025$ mit dem logrank-Test).
Patienten mit einer nicht alkoholischen Leberzirrhose hatten eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit alkoholischer Genese der Zirrhose.
Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für die äthylische Leberzirrhose 31 %, für die Zirrhose nicht äthylischer Genese 50,5 %.
Zur statistischen Überprüfung der Unterschiede der Untergruppen wurde der log-rank-Test und der Trend-Test (PETO (53)) verwendet. Beim log-rank-Test wird das Ausmaß des Risikos zu streben E (extent of exposure to risk of death) aufgrund des Anteils der Untergruppe am Gesamtkollektiv errechnet.

Bsp.: Ist die Untergruppe halb so groß, wie die Gesamtgruppe, ist auch eine halb so große Mortalität zu erwarten, wenn sie sich nicht von Gesamtkollektiv unterscheidet.

Das Risiko errechnet sich nach

$$E = d \frac{n}{N}$$

mit d ≙ Tote der Gesamtgruppe

n_1 ≙ Anzahl der Untergruppe

N ≙ Anzahl Gesamtkoll.

Für jedes Intervall wird so E errechnet und für die jeweilige Untergruppe aufsummiert.
Sodann berechnet man, wie üblich

$$\chi^2 = \frac{(\text{beobachtet} - \text{erwartet})^2}{\text{erwartet}} = \frac{(O - E)^2}{E}$$

O ≙ observed deaths (Tote) im Zeitraum

errechnet sich aus der Summe der der einzelnen Untergruppen.

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

Mit dem erhaltenen Wert wird dann im Vergleich mit den statistischen Tabellen auf Signifikanz überprüft.

Haben die zu überprüfende Gruppen eine natürliche Ordnung (Bsp.: Schweregrad der Zirrhose Grad 1-3), so sollte nach PETO (53) der Trend-Test zur statistischen Überprüfung der Ergebnisse verwendet werden. Dieser prüft die Tendenz für den Trend in der Prognose ab, wenn man von Gruppe 1 zur Gruppe 2 und wiederum zur Gruppe 3 geht.

Nach PETO (53) wird für jede Untergruppe analog dem Log-rank-Test χ^2 aufgestellt. Für jede Untergruppe hat man die Anzahl der Patienten n, den logrank O und E. Nun ist für jede Untergruppe

$$A = n\ (O-E)$$

$$B = nE$$

$$C = n^2E \quad \text{zu berechnen und alle A, B}$$

und C der Untergruppen zu addieren ($\Sigma A, \Sigma B, \Sigma C$).

Man erhält $$V = \Sigma C - \frac{(\Sigma B)^2}{\Sigma C} \qquad \text{und}$$

$$T = \frac{(\Sigma A)^2}{V}$$

T ist Prüfgröße und wird mit χ^2 bei f=1 Freiheitsgrad verglichen.

Wenn $T < \chi^2$ ist, liegt Signifikanz vor.

Abb.19: Überlebenszeit der Patienten untergliedert in den Altersklassen < 55 Jahren und > 55 Jahren; n=138

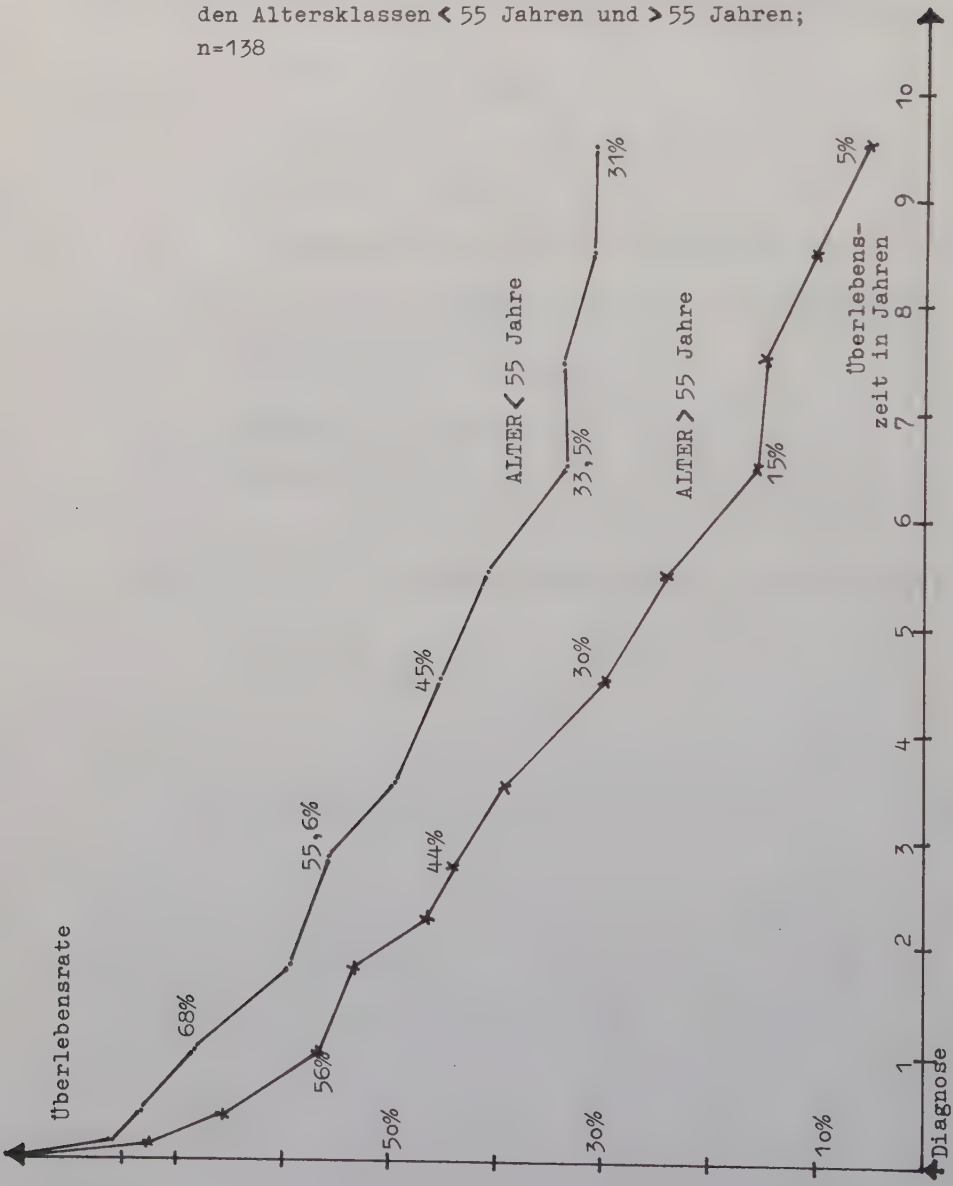
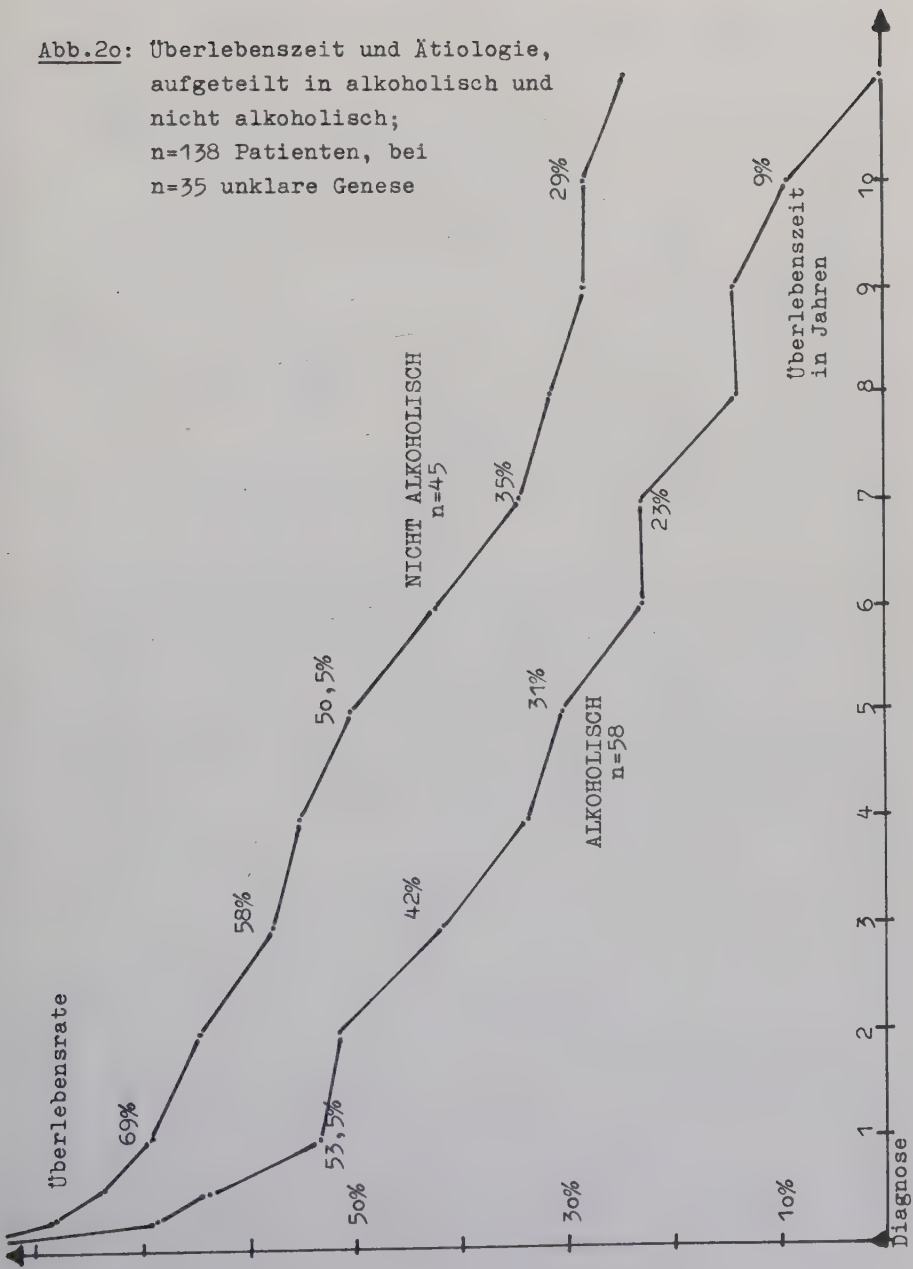


Abb.2o: Überlebenszeit und Ätiologie, aufgeteilt in alkoholisch und nicht alkoholisch; n=138 Patienten, bei n=35 unklare Genese



Überlebensdauer und Schweregrad der Leberzirrhose:

In Abb. 21 ist das Patientenkollektiv nach dem Schweregrad der Leberzirrhose aufgegliedert. Die Stadien der Schwere sind nach HAMELMANN (24) eingeteilt und in 3 Grade differenziert. Bei 0 - 12 Punkten erfolgt die Einstufung ins Stadium 1, bei 12 - 16 Punkten ins Stadium 2 und bei mehr als 16 Punkten ins Stadium 3.
Im ersten halben Jahr wird beim Stadium 3 der Leberzirrhose ein steiler Abfall der Überlebenschancen beobachtet, es sterben 40 % der Patienten. Bei Grad 2 versterben in diesem Zeitraum nur 21 % und bei Grad 1 nur 15 %. Nach 5 Jahren liegen die Überlebensraten zwischen 39 und 43 %.
Die Stadieneinteilung nach HAMELMANN wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft im Tübinger Kollektiv bestätigt.
Die einzelnen Gruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0{,}025$ mit dem log-rank-Test). Das Stadium 1 hatte eine signifikant bessere Prognose als das zweite und dieses wiederum als das dritte Stadium ($p < 0{,}01$ mit dem Trend-Test). 20 % der Patienten mit Schweregrad 3 versterben bereits bei der Erstaufnahme; sie kommen also mit einer zumeist präfinalen Blutung zur Aufnahme. Bei den anderen Schweregraden sind dies nur etwa 10 % der Patienten.

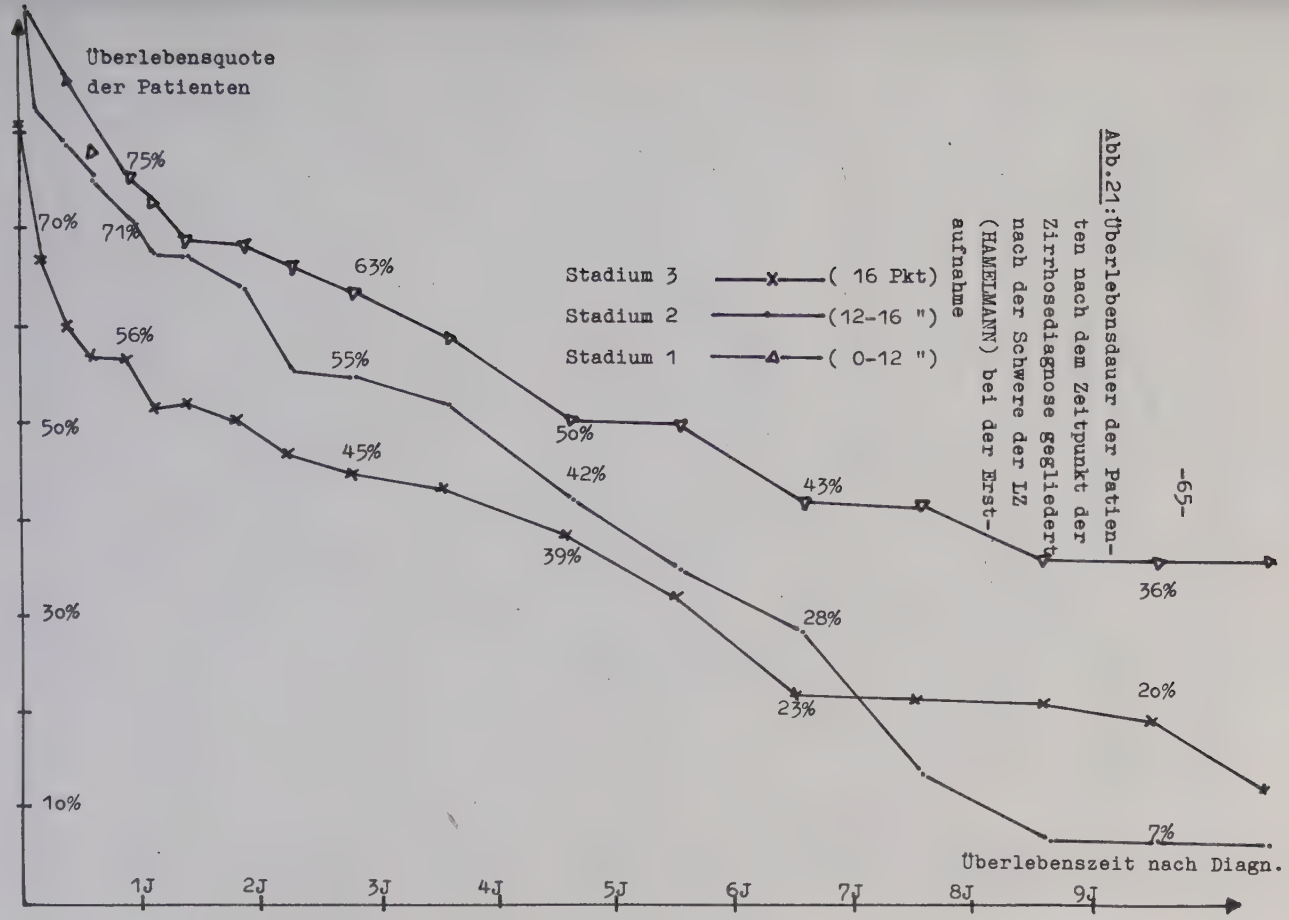


Abb.21: Überlebensdauer der Patienten nach dem Zeitpunkt der Zirrhosediagnose gegliedert nach der Schwere der LZ (HAMELMANN) bei der Erstaufnahme

Überlebenszeit nach Erstauftreten von Symptomen:

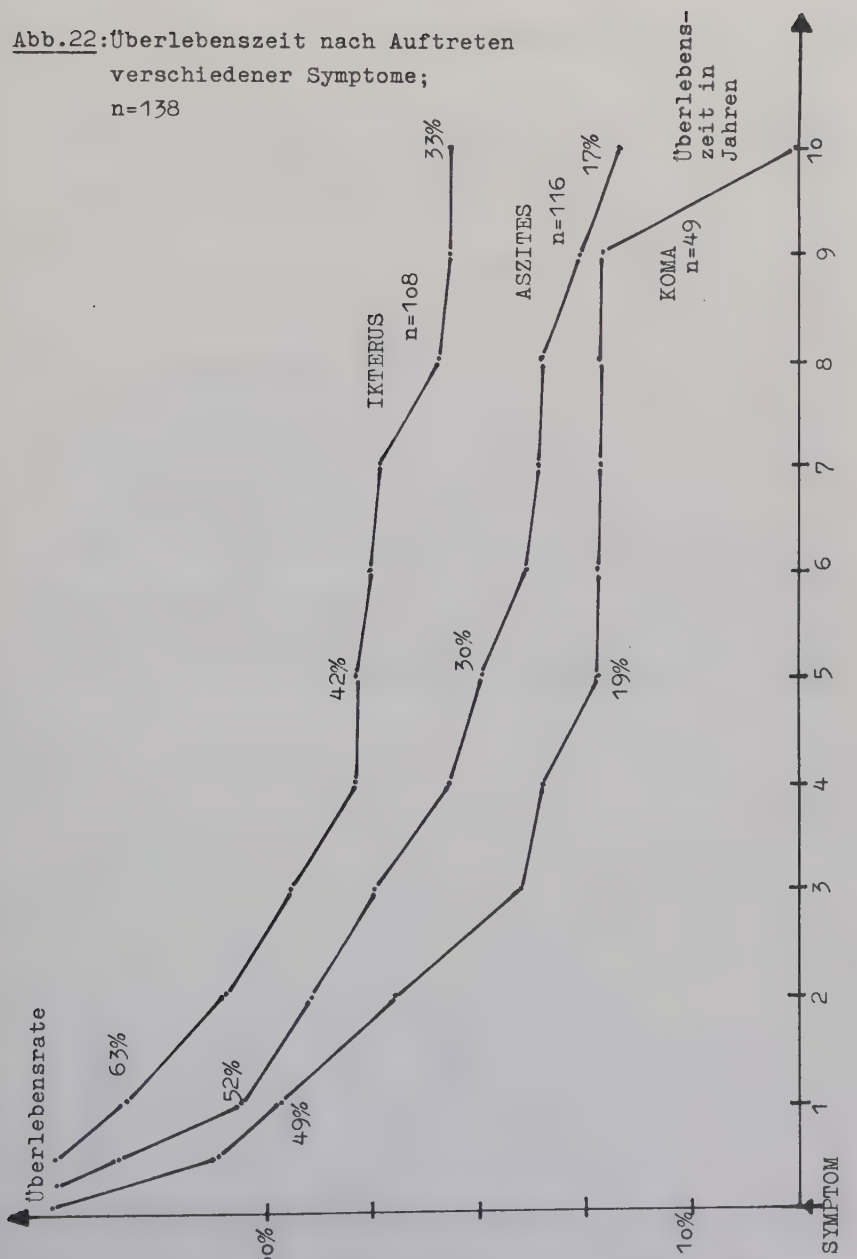
Abb. 22 stellt die Überlebenszeit nach dem ersten Auftreten der Symptome Ikterus, Aszites und Koma dar. Hierbei wurde das Auftreten dieses Symptoms als Nullpunkt genommen.

Ikterus, Aszites und Komastadium II - IV nach CONN (5) sind in dieser Reihenfolge mit einer zunehmend schlechteren Prognose verbunden.

Nach Erstauftreten eines Koma (Stadium II - IV) sind nach 3 Monaten schon 43 % der Patienten verstorben. Beim Aszites sind es 30 % und beim Ikterus 25 %.

Nach 2 Jahren liegt die Mortalität beim Komastadium (II - IV) bei 60 %, beim Aszites bei 57 % und beim Ikterus bei 46 %. 5 Jahre nach dem ersten Auftreten des Symptoms haben die Patienten beim Koma eine Mortalität von 81 %, beim Aszites sind es 70 % und beim Ikterus 48 %.

Abb.22: Überlebenszeit nach Auftreten verschiedener Symptome; n=138



Überlebenszeit und Blutungsanzahl:

Die Darstellung der Überlebensquote nach dem Zeitpunkt der Erstblutung, Zweitblutung und Dritt- oder Mehrfachblutung ergibt die Kurven aus Abb. 22.
Die Überlebenszeit wurde jeweils vom Zeitpunkt der letzten Blutung an berechnet.
Innerhalb der ersten 3 Monate betrug die Mortalität bei Patienten mit Erstblutung 36 %, mit Zweitblutung 52 % und mit Dritt- oder mehr als Drittblutung 45 %.
Der Verlauf der Kurven gegeneinander unterscheidet sich signifikant ($p < 0,05$ mit dem log-rank-Test). Bei den Patienten, die mehr als 2 Blutungen hatten, war die maximale Lebenserwartung 5 Jahre; Patienten mit Zweitblutung hatten eine Lebenserwartung von maximal 7 Jahre. Bei Patienten, die nur eine Blutung hatten lebten dagegen noch 23 % der Patienten 10 Jahre nach der Blutung.
Hier muß nochmals betont werden, daß bei leiner Patientenzahl in den Untergruppen, die Genauigkeit der Lebenstafelkalkulation nach CUTLER und EDERER abnimmt.

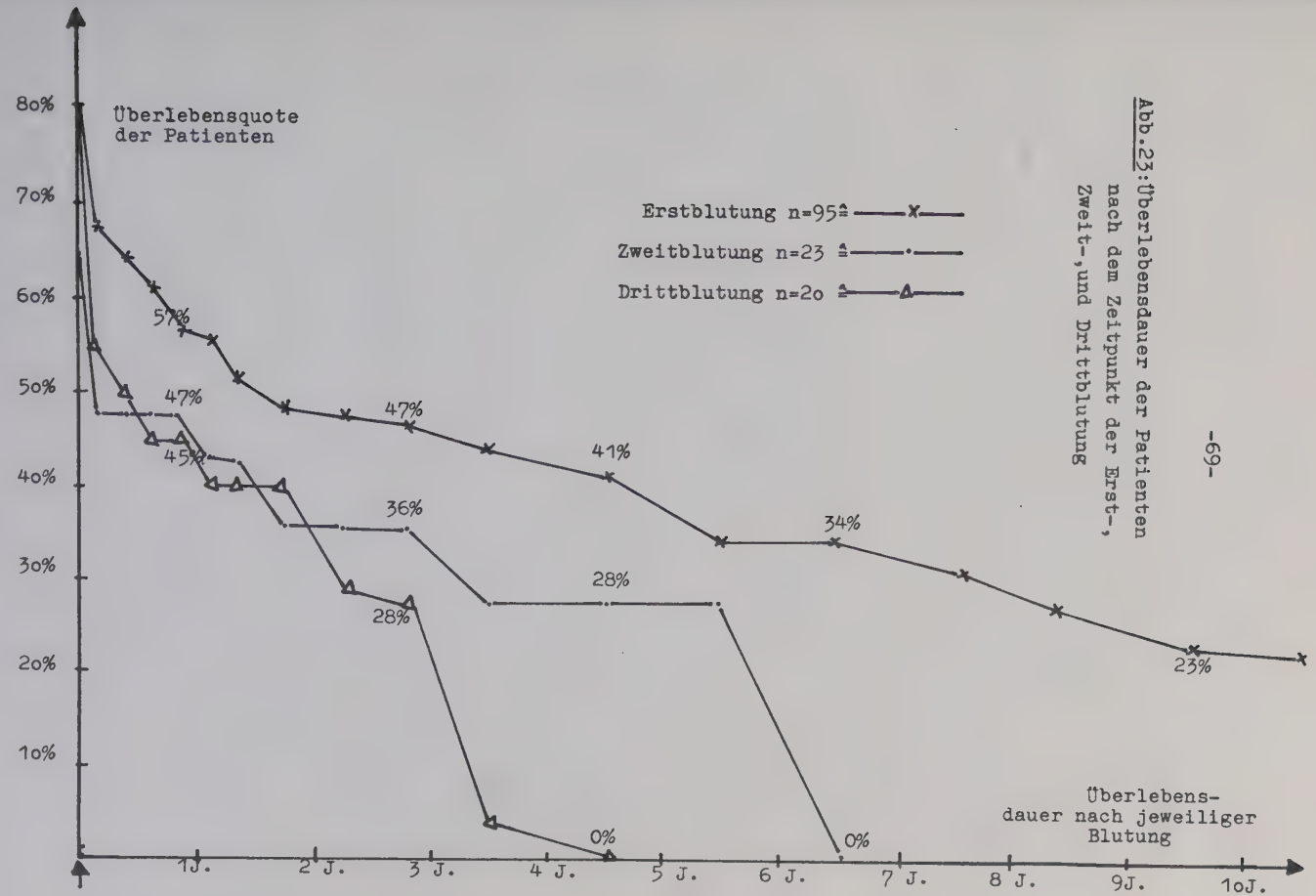


Abb.23: Überlebensdauer der Patienten nach dem Zeitpunkt der Erst-, Zweit-, und Drittblutung

DISKUSSION

Symptome der Blutung:

TERES (68) berichtet in seiner Studie, die 180 Patienten mit in 90 % histologisch gesicherter Leberzirrhose umfaßt, daß bei 138 Patienten als Erstmanifestation der Blutung Hämatemesis (77 %) und bei 42 Patienten (23 %) Melaena auftraten. Er fand keine Korrelation zwischen beiden Symptomen und der endoskopisch gesicherten Blutungsquelle.
In einer Untersuchung von DENK (10) wird festgestellt, daß sich "selbstverständlich aus der Art des Blutabgangs ein gewisser Hinweis auf die Blutungsquelle ergibt." Er gibt an, daß bei den Ösophagusvarizen in 98 % der Fälle Melaena + Hämatemesis und in 2 % nur Melaena auftraten, bei Ulcus ventriculi tritt beides in 53 % und nur Melaena in 47 % und bei Ulcus duodeni in 24 % beides und nur Melaena in 76 % der Fälle auf.
Vergleicht man nun mit diesen Angaben unsere Zahlen (n=138), so kann man für die Ösophagusvarizenblutung eine Übereinstimmung der Angaben mit DENK feststellen, wenn auch bei ihm die Angaben für Hämatemesis + Melaena höher liegen.
Hämatemesis ist nach unserer Auswertung aber ein sehr starker Hinweis dafür, daß eine Ösophagusvarizenblutung vorliegt oder einer der seltenen Fälle mit Mallory Weiß.
Melaena dagegen ist ein unspezifisches Symptom, das keinen Rückschluß auf die Blutungsquelle zuläßt.

Geschlechtsverteilung:

Unsere eigenen Beobachtungen ergaben für das Tübinger Krankengut ein Verhältnis von 75,4 % Männern zu 24,6 % Frauen oder 3,06 : 1 bei einer Patientenzahl von 138 Patienten.

EPPLE (14) faßt die in den letzten Jahren seit 1942 verfaßten Studien (2, 6, 13, 16, 20, 58) bzgl. der Geschlechtsverteilung zusammen und erhält einen Durchschnittswert bei 4191 Patienten von 2,2 : 1 (Männer : Frauen).

MARTINI (43) gibt in seiner Studie über die Epidemiologie der Leberzirrhosen der letzten 15 Jahre bzgl. der Mortalität ein Verhältnis von 2,4 : 1 (Männer zu Frauen) an.

Der Bereich in dem sich die Zahlen bewegen reicht von dem Verhältnis 3,4 : 1 (GARCEAU et al (18)) bis 1,5 : 1 (HÄLLEN and KROOK (23)). Die Tübinger Zahlen liegen somit im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Werte (6, 14, 16, 35, 43, 58).

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose:

Bei den Männern liegt der Altersgipfel zwischen 40 und 50 Jahren. Über die Hälfte der Patienten (51,9 %) sind zum Zeitpunkt der Diagnose der Zirrhose zwischen 35 und 50 Jahren alt.
Bei den Frauen liegt der Altersgipfel zwischen 50 und 60 Jahren. Hier sind 54 % der Patientinnen zwischen 50 und 70 Jahre alt.
Vergleicht man diese Werte mit den Literaturangaben, so ergibt sich überraschend ein deutlicher Unterschied zu den vorliegenden Altersverteilungen.
Für das Tübinger Krankengut ergibt sich selbst bei anderer Darstellungsweise - Altersklassen prozentual vom Gesamtkollektiv (also nicht geschlechtsspezifisch - ein eindeutiger Altersgipfel in der Altersklasse um 50 Jahre.
Bei FRANK und LEODOLTER (16) dagegen liegt er bei 60-69 Jahren, bei EPPLE (13) und BETTENDORF (2) zwischen 54 und 60 Jahren, wie auch bei CREUZFELD (6) und RUF-BÄCHTIGER (58). Diese Diskrepanzen von 5-10 Jahren lassen sich nur schwer deuten.
Einerseits kann es daran liegen, daß sich die Leberzirrhose früher manifestierte und damit auch das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose sank.
Andererseits könnte auch eine frühzeitigere Diagnose an sich zur Altersverschiebung beitragen.
Auch die konsumierte Alkoholmenge im Tübinger Kollektiv liegt weit höher als bei EPPLE (13). Im Würzburger Kollektiv (13) konsumierten 50 % der Patienten unter 80 g Alkohol/-Tag; in Tübingen sind es nur 37 %. Eventuell spielt auch die Überzeugung der Bevölkerung eine Rolle, daß "der Most keinen Alkohol enthalte."

LEBERZIRRHOSE

Ätiologie:

Die Klassifizierung der Ätiologie der Leberzirrhose erfolgte, wie auch bei allen in der folgenden Tab. angeführten Studien (2, 6, 14, 15, 16, 32, 58, 68) aufgrund der Angabe der Vorerkrankungen und der Alkoholanamnese.
Morphologische Kriterien lassen sich nicht zu einer ätiologischen Einteilung der Leberzirrhose heranziehen, wie bereits 1956 festgestellt wurde (14). Darauf verweisen auch THALER (69), sowie später CREUZFELD und BECK (6), die diese Frage gezielt untersuchten. Sie stellten ebenfalls fest, daß "aus dem morphologischen Befund im Einzelfall nicht auf die Ätiologie der Leberzirrhose geschlossen werden darf".
Umstritten bleibt allerdings, wie eine Hepatitis in der Anamnese zu werten ist.
FRANK und LEODOLTER (16) akzeptieren die posthepatitische Genese der Leberzirrhose nur dann, wenn während der letzten 10 Jahre vor dieser Diagnose eine ikterische, als Hepatitis anzusprechende Lebererkrankung bestand oder wenn das Entstehen der Leberzirrhose aus einer chronischen Hepatitis mittels bioptischer Kontrollen nachgewiesen wurde. Vor längerer Zeit durchgemachte Virushepatitiden wurden nicht als Ursache einer Leberzirrhose gewertet. Die anderen Autoren verfahren in der Klassifizierung der Leberzirrhose großzügiger und schließen von einer Hepatitis in der Anamnese auf die posthepatitische Genese der Leberzirrhose.
Dieser Vorgehensweise wurde auch in Tübingen gefolgt, da retrospektiv nicht zu klären ist, wie der Hepatitisverlauf war und in der Regel bioptische Kontrollen nicht ausreichend vorhanden sind. Man muß also davon ausgehen, daß der Anteil der posthepatitischen Leberzirrhose eher zu hoch als zu niedrig angesetzt ist.

Aus Tab. 23 geht hervor, daß die Angaben zur kryptogenen Leberzirrhose unterschiedlich sind. Diese Unterschiede kommen dadurch zustande, daß die einen (FRANK (16) strengere Kriterien für die Zuordnung zu einer Genese fordern, als die anderen (1, 2, 6, 14, 20, 35, 58, 72).
CREUZFELD (6) und EPPLE (14) nehmen an, daß eine erhebliche Zahl von kryptogenen Leberzirrhosen Folge durchgemachter anikterischer Hepatitiden sind. Inwieweit unzuverlässige Angaben über den Alkoholkonsum oder medikamentös-toxische Formen (32) in die Sparte der kryptogenen Leberzirrhosen miteingehen, ist nicht abzuschätzen.
Während die posthepatitische Leberzirrhose eine Häufigkeit von 20 - 30 % ausmacht, unterliegen die Angaben über die äthylisch bedingt, ryptogene und Kombinationsschädigung einer erheblichen Streuung (Tab. 23). Die äthylische Schädigung läßt sich auf ein unterschiedliches Konsumverhalten in verschiedenen Regionen zurückführen.

Tab. 23: Prozentualer Anteil der anamnestisch erhobenen Vorerkrankungen aller Patienten in verschiedenen Studien; seltene Angaben bleiben unberücksichtigt

Jahr	Autor	n	Hepatitis	Alkohol	A+H	kryptogen	andere
1966	Creuzfeld (6)	560	28	33	6	27	12
1967	Gigglberger (20)	500	23,5	57,5	8	28,5	-
1967	Ruf-Bächtiger (58)	132	27	55	8	4	6
1967	Frank+Leodolter (16)	271	19,9	35,4	3	17,4	24,4
1969	Bettendorf (2)	600	28,6	16,7	5	17,6	33
1970	Tygstrup et al (35)	531	15	40	-	45	-
1974	Waldram et al (72)	50	16	46	-	16	22
1976	Epple,Kühn+Liehr (14)	307	29,1	45	17	7,9	5,7
1976	Arnman et al (1)	74	7	64,8	-	23	5,2
1980	Maier (Tübingen)	138	22,5	42	25	2,9	7,2

In manchen der genannten Studien weisen die Patienten mehrere Vorerkrankungen auf. Daraus resultierte ein Prozentsatz über 100 %.
FRANK und LEODOLTER (16) schränken die Alkoholanamnese auf die Patienten ein, die einen Alkoholkonsum von 160g/die über mehr als 5 Jahre zugaben.
Drei Autoren gaben nur Zahlen für die äthylische Genese der Zirrhose an: bei TERES (68) sind es 65 % (n=168), bei FRANCO (15) 94 % (n=115) und 90 % (n=167), bei KHODAHOST (32).

In einer Übersicht führt LELBACH (38) 80 Studien auf. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Die Autoren teilten die Ätiologie sowohl nach klinischen, wie auch auf histologischer Grundlage ein.

Tab. 24: Zusammenfassung der Studien der letzten Jahre für die Ätiologie einer äthylischen Zirrhose

Studienzahl	Region	Zeitabschnitt	Alkoholanteil
28 (7144 Pat.)	Amerika	1897-1968	66 %
51 (13.099 Patienten)	Europa	1900-1972	42 %
10 (1840 Pat.)	Asien	1933-1968	11 %

Er kommt weltweit zu dem Ergebnis, daß bei 20.000 Leberzirrhotikern in den Jahren 1897-1972 im Durchschnitt bei 50,4 % der Alkohol die Primärursache darstellt.
Korreliert die Dauer des Alkoholkonsums und die Alkoholmenge mit der Zirrhoseinzidenz? D.h. ist bei geringerer Menge ein längerer Zeitraum zur Zirrhoseentwicklung notwendig, als bei größerer Alkoholmenge? Diese Beziehung läßt sich aus dem Tübinger Kollektiv nicht ausreichend belegen (Tab. 6). LELBACH (38) weist die Korrelation zwischen Alkoholmenge und Konsumdauer einerseits und der Inzidenz der Leberzirrhose andererseits in seinem Kollektiv bei 526 Alkoholikern nach.
Die Angaben, wieviel Alkohol und über welchen Zeitraum eine Leberzirrhose verursachen differieren jedoch und sind nicht exakt möglich.

Bzgl. der Menge wird die Einteilung nach PEQUIGNOT (52) allgemein akzeptiert (14, 38, 43, 48). Danach sind weniger als 80 g Alkohol/Tag wahrscheinlich unschädlich, 80-160 g pro Tag bilden eine Gefahrenzone und mehr als 160 g/Tag sind eine Zone hoher Gefährdung.
WRIGHT et al (74) gehen von eiem Alkoholkonsum von 80 g/die über mehr als 20 Jahre aus, TYGSTRUP et alt (35) von 50 g länger als 10 Jahre. THALER (69) rechnet bei einem Konsum von 160 g und 15 Jahren Dauer mit der Entstehung einer Zirrhose; allerdings verweist auch er auf PEQUIGNOT. Zugleich stellt er fest, daß der Tagesverbrauch/erwachsenem Mann an reinem Alkohol in der BRD im Durchschnitt 55 g erreicht hätte. In Frankreich sind es sogar 165 g. Auch hier besteht eine deutliche Beziehung zwischen Alkoholverbrauch und der in der Einleitung erwähnten Mortalität an Leberzirrhose in beiden Ländern.
Allerdings gibt es inzwischen neuere Angaben von PEQUIGNOT zu den Gefahrengrenzen. Sie liegen jetzt wesentlich niedriger: 60 g bei den Männern und 20 g bei den Frauen. Über die notwendige Trinkdauer legt er keine Angaben vor. EPPLE, KÜHN und LIEHR (14) weisen darauf hin, daß eventuelle metallische Beimengungen oder Verunreinigungen zirrotgene Wirkungen haben können.

Zeitpunkt der Leberzirrhosediagnose:

1/3 aller Patienten kommen erstmals mit einer vollausgebildeten Leberzirrhose zur stationären Aufnahme. Bei einem Drittel stimmt der Zeitpunkt der Erstblutung also mit dem Zeitpunkt der Zirrhosediagnose überein.
BETTENDORF (2) fand diese Konstellation nur bei 8,5 % der in Gießen untersuchten Patienten. Dies könnte damit zusammenhängen, daß in dem von ihm untersuchten Kollektiv viel weniger alkoholische Zirrhosen waren. Gerade diese kommen nachweislich in einem späteren Stadium zur Aufnahme, weil sie gegenüber den Patienten mit einer Zirrhose posthepatitischer Genese ihre Beschwerden wesentlich länger tolerieren (52).

Erstmanifestation der Lebererkrankung:

Was hat die Patienten dazu veranlaßt, den Arzt aufzusuchen? Bei den meisten Patienten war der Ikterus das Erstsymptom, gefolgt von Aszites, bei 23 % trat die Blutung als Erstsymptom auf.
SHERLOCK (62) weist schon in einer tabellarischen Übersicht auf die Unterschiede zwischen der äthylischen und der posthepatitischen/kryptogenen Genese hin. Sie gibt an, daß Aszites in der Alkoholgruppe häufiger war, auch das Symptom Koma und Präkoma fand sie in dieser Gruppe häufiger, also Zeichen der Progredienz der Erkrankung.
Daß bei Alkoholikern häufig Symptome als Erstmanifestation angetroffen werden, die erfahrungsgemäß erst spät im Verder Zirrhose auftreten, ist meines Erachtens nur als Hinweis auf die Indolenz dieser Patienten zu deuten.

Auf die Erstsymptome der Lebererkrankung geht auch die CSL-Studie von Kopenhagen (TYGSTRUP et al. (35)) ein. Dort wurden folgende Erstsymptome der Lebererkrankung vorgefunden: Aszites bei 8 % der Patienten, Ikterus bei 12 %, Präkoma/Koma bei 2 % und eine gastrointestinale Blutung bei 5 %.
Diese Werte liegen erheblich unter den Tübinger Werten, sie kommen dadurch zustande, daß in der Kopenhagener Studie nur junge und biopsiefähige Patienten berücksichtigt wurden. Damit fällt ein Teil der prognostisch ungünstigen Zirrhosefälle weg, was sich auf die Symptomverteilung auswirkt.

Dauer vom Zeitpunkt der Zirrhosediagnose bis zur Erstblutung:

Die Zeit, die von der Diagnosestellung der Zirrhose an verstreicht, bis es zu einer Blutung kommt, beträgt im Gesamtkollektiv durchschnittlich 2 Jahre.
Dabei muß berücksichtigt werden, daß bei 1/3 der Patienten die Diagnose erstmals zum Zeitpunkt der Erstblutung gestellt wurde. Dies bedingt für die restlichen Patienten einen durchschnittlich größeren blutungsfreien Zeitraum von der Diagnosestellung an (3 Jahre).
Zwischen den verschiedenen ätiologischen Gruppen der Zirrhose ergaben sich im Tübinger Kollektiv keine signifikanten Unterschiede.

Schweregrad der Leberzirrhose:

Die Einteilung des Tübinger Krankenguts nach den in der Literatur angegebenen Kriterien (1, 24, 55) wurde hinsichtlich ihrer Relevanz für die Prognose untersucht.
Zu dieser Einteilung wurden klinische und laborchemische Parameter, die sich hinsichtlich der Prognose signifikant unterscheiden herangezogen.
HAMELMANN (24) hat diese Kriterien zur präoperativen Risikoabschätzung aufgestellt.
Bei HAMELMANN gehen gegenüber CHILD (55) Kriterien wie Alter, vorausgegangene Blutungen und Quickwerte in die Einstufung mit ein, womit eine differenziertere Beurteilung der Prognose möglich ist.
Deshalb wird im Weiteren auf die Einteilung HAMELMANN's zurückgegriffen.
TERES (68) nimmt eine eigene Einteilung des Schweregrads vor. Er gibt die Symptome Ikterus, Aszites, Encephalopathie, Gewichtsverlust und Blutung an. Bei keinem oder 1 Symptom stuft er die Patienten in den Grad 1 ein, bei 2 oder mehreren in den Grad 2. Da aber ein Gewichtsverlust sich mit zunehmenden Aszites eventuell ausgleicht, erscheint diese Einteilung fragwürdig.
SHERLOCK (62) nennt als prognostisch ungünstige Zeichen Albumin < 2,5 g%, therapieresistenter Aszites, eine Spontanblutung, verringerter Quickwert und ein Ikterus über längere Zeit.
Auch RUF-BÄCHTIGER (59) kommt zu ähnlichen Ergebnissen, zusätzlich nennt sie noch einen Quick < 40 %, einen schlechten Ernährungszustand und sie spezifiziert die Dauer des Ikterus länger als 1 Monat.
Die hier angeführten Parameter finden alle bei der Einteilung nach HAMELMANN Berücksichtigung, so daß auch diese Angaben, die Anwendung der Kriterien nach HAMELMANN stützen.

Bei ARMAN (1) führte die Einteilung eines chirurgischen Krankenguts (portocavaler Shunt) zu folgendem Ergebnis: 51,4 % in Gruppe Child A, 41,9 % in Child B und 6,7 % in Child C (Siehe S.24). Diese im Verhältnis zu Tübingen günstigere Verteilung kommt wohl durch die Auswahl operabler Patienten zustande, so daß ein Vergleich nicht zweckmäßig erscheint.
Im internistischen Krankengut LIEHR's (40) fanden sich bei einem kleinen Gesamtkollektiv (n=18) 7 Patienten (39 %) im Stadium Child A, 4 Patienten mit CHILD B (22 %) und 7 Patienten mit CHILD C (39 %). Im Vergleich zu den Tübinger Patienten befanden sich mehr Patienten im Stadium CHILD C.
Dies kann aber darauf beruhen, daß die Tübinger Patienten zu einem früheren Zeitpunkt zur Diagnose der Zirrhose kamen und somit in einem jüngeren Alter gegenüber den anderen Kollektiven nach CHILD eingestuft wurden (vgl. S.72). Wie später nachgewiesen wird, hat aber auch ein höheres Alter eine prognostisch ungünstige Wirkung, was bei älteren Kollektiven zu einem höheren Anteil von Patienten im Stadium CHILD C führt.

BLUTUNG

Blutungsauslösende Faktoren:

Die Diskussion in der Literatur beschränkt sich auf den hohen Anteil der Ösophagusvarizen und ihre auslösenden Faktoren (39, 44, 57, 61, 67, 68, 72).
Als Auslöser einer Blutung aus Ösophagusvarizen werden folgende 3 Hypothesen diskutiert:

1. Druckhypothese: Eine plötzliche, starke Erhöhung des Drucks in den Varizen führt zu deren Zerplatzen. Dafür sprechen die anamnestischen Angaben einer Blutung nach Pressen (WC), nach Husten, Würgen und Erbrechen.
2. Hypothese einer entzündlichen Genese: LIEBOWITZ (39) lehnt die Rolle der Ulcerationen und Erosionen als Blutungsauslöser der Varizen ab und gesteht ihnen höchstens den Wert eines zusätzlich auslösenden Moments zu. "Es seien bei vielen Patienten oft keine pathologisch-anatomischen Zeichen einer Erosion oder Ulceration sichtbar." (39)

   Auch STELZNER (67) lehnt diese Theorie ab. Andere Autoren sind der Ansicht, daß es über eine Refluxösophagitis zur Rarefizierung der Schleimhaut über den im distalen Ösophagusbereich nur subepithelial liegenden Venen (67) kommt (44, 57). Somit sei diese Ösophagitis als Primärursache in Betracht zu ziehen.

Als eigentlicher Auslöser kommen dann mechanische Alterationen dazu wie Essen oder der physiologische Schluckakt an sich, der zu einer Druckerhöhung führt (STELZNER (67)).

HISLOP et al (26) wiesen darauf hin, daß sie aufgrund ihrer Ergebnisse die Erosionen als ein lokales Ereignis ohne Zusammenhang zu einem Reflux betrachten.
Als Ursache der Refluxösophagitis werden über den Weg einer intraabdominalen Druckerhöhung ein ausgeprägter Aszites, eventuell auch - nur oder zusätzlich - eine physiologische Zunahme des Refluxes im Schlaf diskutiert. TANGCHAI (57) und SIMPSON (63) stellen einen Zusammenhang zwischen Aszites und Reflux her. Auch eine Hiatushernie wirkt refluxbegünstigend. Dem Alkoholexzess wird zumindest bei den Fundusvarizen über eine Gastritis eine auslösende Funktion zugeschrieben (44). TERES et al (68) konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen Aszites und Blutungsauslösung herstellen.
Der Pathologe GUSEK (44) weist darauf hin, daß er im Karlsruher Sektionsgut einen hohen Anteil an Ösophaguserosionen vorfand. Er führte sie nicht auf die Varizenruptur zurück, sondern auf eine schon vor der Blutung bestehende Refluxösophagitis. KIEFHABER (44) neigte mehr zu der mechanistischen ersten Auffassung. Er stellte den pathogenetischen

Weg vor: Würgen→Mallory Weiß oder Varizenruptur→Blutung. Zusätzlich sah er aber auch die Möglichkeit entzündlicher Auslösung gegeben. FAHRLÄNDER, PESENDÖRFER und SCHREIBER (44) neigen eher zur Auffassung einer Auslösung der Blutung über eine intravariköse Druckerhöhung und sehen die Erosionen als Sondenfolge an.

3. Hypothese einer pathologischen Gerinnung als Auslöser:

MARX (44) weist auf den Anteil hin, den seiner Meinung nach die lokale Hyperfibrinolyse über die Permeabilitätserhöhung der Gefäße (lt. MATIS) spielt. GUSEK (44) stellt die Hypothese auf, daß es über eine intravarikö-se Thrombenbildung zur plötzlichen Erhöhung des Drucks und Ruptur kommt. LECHNER, EGLI und VAN DE LOO (44) lehnen dagegen die Beteiligung des Gerinnungssystems an der Blutungsauslösung ab.

SCHUSTER (61) untersuchte in seiner Arbeit ausführlich die Problematik der Mitauslösung der Blutung durch Gerinnungsstörungen. Er postuliert, daß mindestens 1/3 der Blutungen eine Gerinnungsstörung als Mitauslöser der Blutung haben. Als Indikator gibt er den Quick-Wert und Fkt. V. an.

Betrachtet man die Tübinger Ergebnisse (n=201 Blutungsepisoden)unter diesen Gesichtspunkten, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

Die intravariköse Druckerhöhung könnte bei 7,5 % der Blutungen eine Rolle gespielt haben (Husten, Pressen, Würgen, Erbrechen, Essen, Sondenziehen).
Bei 64 % der Patienten lag zum Zeitpunkt der Blutung Aszites vor. Dies kann, wie oben erwähnt über intravariköse Druckerhöhung, wie auch durch Begünstigung einer Refluxösophagitis blutungsinduzierend wirken (SIMPSON (63)). Dasselbe gilt auch für die Patienten, die angaben, nachts im Schlaf von der Blutung überrascht worden zu sein (4 %). Hier wäre also eventuell eine gemischte Genese der Auslösung zwischen den beiden ersten Hypothesen anzunehmen.

11,9 % gaben eine Alkoholexzess zu oder hatten als Befund eine Hiatushernie oder erosive Ösophagitis vorliegen; dies kann für die entzündliche Genese der Auslösung sprechen.
Bei 33,8 % der Patienten hatten die Gerinnungsfaktoren eine Konstellation, die blutungsfördernd gewesen sein könnte. Dies wurde aufgrund fehlender Einzelanalysen von Gerinnungsfaktoren dann angenommen, wenn der Quick $<$ 50 % und die Thrombozytenzahl $<$ 100.000/mm^3 lagen. Dieser Anteil von 1/3 der Patienten stimmt mit den Angaben SCHUSTER's (61) überein.

Bei 17 % war keine Ursache zu eruieren.

Aufgrund der Tübinger Studie kann nicht entschieden werden, welche Auslösemechanismen überwiegen. Vielmehr ist ein multifaktorielles Geschehen anzunehmen.

Blutungslokalisation:

Zur Diagnostik der Lokalisation von Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt existieren eine große Anzahl von Studien (10, 17, 27, 31, 33, 44, 50, 51). Sie zeigen die Blutungsquellen nur summarisch auf ohne Berücksichtigung der Grundkrankheit. Herangezogen wurden nur die Studien, die sich auf die Blutung bei Zirrhose beschränkten. Eindeutig wird die Überlegeenheit der endoskopischen über die radiologische Diagnostik nachgewiesen.
Die diagnostischen Methoden, aufgrund derer die Verteilung der Blutungsquellen in der Literatur beschrieben wurde, beruht auf Notfallendoskopie und einer später folgenden radiologischen Verifizierung.
Nach WALDRAM (72) und auch in unserem Kollektiv fand sich keine Korrelation zwischen Blutungsquelle und der Ätiologie der Zirrhose.
An nicht blutenden Nebenbefunden finden sich in Tübingen ein hoher Teil an akuten Läsionen (Abb. 12): in 10 % der Fälle eine Gastritis und bei 3,5 % eine Ösophagitis.

Addiert man die beiden Lokalisationen Fundus- und Ösophagusvarizen bei allen Autoren zusammen (Tab. 25), so erhält man eine Beteiligung der Varizen an den Blutungsquellen, die zwischen 40 und 80 % liegt; am häufigsten ist dabei eine Quote um 50 %.

Um einigermaßen vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden die Einzeldiagnosen zu dem Befund AML (15) zusammengezogen. Darunter fallen nach der Definition von TERES akute Ulcera und Erosionen im oberen Gastrointestinaltrakt ("acute mucosal lesion").

Tab.25: Blutungsquellen bei Leberzirrhose bei verschiedenen Autoren (endoskopisch + radiologisch); Anteil des Gesamtkollektivs

Autor	Jahr	n	multipel + Ösv.	Ösophagus varizen	Fundus-varizen	Ösopha-gitis	Gastritis	Ulcus ventric.	Ulcus duodeni	Mallory Weiß	multipel ohne Ösv.	andere	nicht identifi-zierbar	AML++
Dagradi (10)	1969	121	-	28	13	2,4	31	7,4	-	11	-	-	5,8	40,8+
Palmer (nach 44)	1970	571	-	69	-	-	8	5,4	7	-	-	-	10,2	20,4+
Frank et al(16)	1971	52	-	81	-	9,6		4	2	-	-	2	2	15,6+
Khodadoost (32)	1972	167	3	51,3	1,2	2,4	-	3,6x		-	-	-	6,6	31,7
Waldram et al(73)	1973	22	-	27	23	4,5	-	4,5	4,5	-	-	-	27	9⊗
Waldram (72)	1974	50	6	32	18	4	4	4	10	-	2	4	16	30+
Ungeheuer (71)	1974	784	-	40	-	-	-	47		-	-	13	-	47+
Sampliner (59)	1975	50	-	54	-	-	20	-	-	-	20	6	-	40+
Hislop et al(26)	1976	30	-	16	-	16	26	10	13	-	-	6,6	6,6	65+
José et al (30)	1976	116	-	20	-	-	65,5	7,8		7	-	-	-	63,3+
Téres et al (68)	1976	193	-	47,1		-	-	13,1x		-	11,4	-	5,7	22,3
Franco et al (15)	1977	115	-	38,3	-	-	-	5,2x		-	-	-	27	30□
Maier (Tübingen)	1980	201	16	51	3	1,5	5,5	3	4,5	1	3,5	1	8,5	34+

Legende zur Tab.: $^{++}$: AML ≙ "acute mucosal lesion" umfaßt alle akuten Ulcerationen und Erosionen im gastroduodenalen Bereich

▲: Bei (32) trifft diese Definition nur auf den Magen zu

□: bei FRANCO et al (15) sind es nur akute Ulcera

●: bei WALDRAM (73) sind hier allgemein Erosionen subsummiert

✖: führen hier nur die chronischen Formen auf

$^{+}$: aus den übrigen Zahlen errechnet

Ösv: Ösophagusvarizen

Nach dieser Definition findet man in der letzten Spalte der Tab. 25 einen konstanten Anteil von 20 - 40 % der Patienten, die aus diesen Läsionen geblutet haben. Die Tübinger Patienten nehmen hier einen Mittelplatz ein, wenn man die entsprechenden Läsionen aufaddiert.
Der Anteil der Patienten, die in Tübingen aus Varizen geblutet haben ist mit 54 % sehr hoch. Er befindet sich mit 70 % an der oberen Grenze der Werte anderer Autoren, wenn der Anteil der Varizenblutungen, bei Patienten mit multipler Blutung addiert wird.

Rezidivblutungen:

Der Abstand zwischen Erstblutung und 1. Rezidiv beträgt im Durchschnitt 15 Monate. Dann nimmt der Abstand kontinuierlich ab und beträgt zwischen 3. und 4. Rezidiv noch durchschnittlich 5 Monate. Dies ist für die Abschätzung der Prognose des Patienten und seines Krankheitsverlaufs von Bedeutung.

Zur Darstellung der Entwicklung der Blutungsquellen im Verlauf von mehreren Rezidiven wird auf Abb. 14 verwiesen. Die Häufigkeit im Auftreten von Ösophagusvarizen, die mit der Anzahl weiterer Rezidive zunimmt hat praktische Bedeutung. Bei Vorliegen von Ösophagusvarizen nimmt also die Wahrscheinlichkeit, daß der Patient aus dieser und nicht aus anderen Blutungsquellen blutet, mit der Zahl der Blutungsepisoden zu.

Auch bei Vorliegen einer anderen Blutungsquelle ist bei einem Rezidiv mit der höheren Wahrscheinlichkeit einer Ösophagusvarizenblutung zu rechnen.

Blutungsschwere:

Die Einteilung der Blutungsschwere wurde nach ZITTEL und ZIMMERMANN (44) vorgenommen.
SHERLOCK weist darauf hin, daß ein Patient mit posthepatitischer Zirrhose eher verblutet, als ein Zirrhotiker anderer Genese. Das konnte in der Verteilung der Blutungsschwere im Tübinger Krankengut nicht bestätigt werden.

Blutungsschwere und Gerinnungsstatus:

LECHNER (44) weist zwar einen pathologischen Gerinnungsstatus als Auslöser einer Blutung zurück, kann sich aber nur vorstellen, daß er eine einmal eingetretene Blutung verstärken kann. Somit ist der Gerinnung bezüglich des Schweregrads ein großes Gewicht zuzuordnen. MOFFAT (47) weist in seinem Patientenkollektiv den Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Quickwert und einer deutlich erhöhten Mortalität, wohl aufgrund der Blutung nach.
Im Tübinger Patientengut haben mehr Patienten bei einem Quickwert < 50 % eine der deri schwereren Schockformen ($p < 5$ %).
Eine Thrombozytenzahl kleiner 100.000/ml liegt bei hochsignifikant ($p < 1$ %) mehr Patienten und eine Thrombozytenzahl kleiner 80.000/ml bei signifikant ($p < 5$ %) mehr Patienten der zwei schwereren Schockformen vor.
Im Tübinger Kollektiv fand sich also eine Bestätigung der Aussage, daß die schwereren Schockformen mit einem schlechten Gerinnungsstatus korrelieren. Allerdings muß offen bleiben, ob ein kausaler Zusammenhang zur Auslösung der Blutung besteht, oder nur die Auswirkung auf den Schweregrad der Blutung.

Todesursachen:

Tab. 26: Todesursachen in der Literatur

Autoren	Zahl der Toten	Todesursachen		
		Blutung in %	Leberinsuffizienz in %	andere in %
Popper und Schaffner (56) 1961	535	31 %	43 %	35 %
Ruf-Bächtiger (58), 1967	86	23 %+	49 %	28 %
Bettendorf (2) , 1969	386	16,5%+	51 %	32,5 %
Tygstrup (35) , 1970	146	10 %+	47 %	43 %
Frank et al (16) , 1971	144	21 %+	48 %	31,3 %
Eplle (13) , 1976	152	32 %+	30 %	38 %
Maier (Tübingen) , 1980	101	56 %▲	17 %▫	8 %

+ Patienten, die an Ösophagusvarizenblutung starben; andere Blutungen, die zum Tode führten waren nicht angegeben

▲ 32 % der Toten verstarben an einer Ösophagusvarizenblutung

▫ bei 19 % war eine Blutung und Koma verursachend (zusätzlich)

Aufgrund der Auswahlkriterien unserer Studie einer Leberzirrhose und einer gastrointestinalen Blutung sind im Tübinger Kollektiv die Blutungen als Todesursache gegenüber Der Literatur überrepräsentiert (Tab. 26) (13, 16, 35, 56, 58).

Dennoch ist ein begrenzter Vergleich dieser Studien mit den Tübinger Angaben möglich.

Die Angaben über die Leberinsuffizienz als Todesursachen schwanken zwischen 30 und 50 %. Die Tübinger Angaben liegen hier ungefähr in der Mitte, wenn man den Anteil der Patienten, die an der Blutung und dem Koma verstarben (19 %) addiert. Die Unterscheidung zwischen einer Blutung und einem Koma als Todesursache bereitet oft Schwierigkeiten (35). Einerseits kann ein Leberversagen sekundär durch die finale Blutung hervorgerufen werden, andererseits bluten die Patienten im letzten Stadium des Leberversagens häufig.

Die Aufgliederung der Todesursachen nach der Ätiologie erbrachte keine unterschiedlichen Ergebnisse.

Überlebenszeit und Prognose:

UFER, DÖLLE und MARTINI (67) gehen in ihrer Studie vom ersten Auftreten eines Komas als Nullpunkt aus. Die meisten anderen Autoren gehen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung aus (1, 2, 6, 13, 35, 41, 82).

Auch bei der Berechnungsmethode ergaben sich bei den einzelnen Autoren große Unterschiede, die nicht unerhebliche Fehler bedingen (Vgl. S.47).

Die Studie von FRANK und LEODOLTER (16) wandte die Methode von CUTLER und EDERER (7) an und ermöglicht einen Vergleich mit unserer nach der gleichen Methode berechneten Untersuchung. Allerdings wurde von FRANK und LEODOLTER durch die Eliminierung der aus der Beobachtung fallenden Patienten aus dem Kollektiv diese Methode nicht richtig angewendet.

Bei RUF-BÄCHTIGER (58) konnte aufgrund der genauen Zahlenangaben, die Berechnung mit der Methode nach CUTLER und EDERER und auch der üblichen Methode nachvollzogen werden. FRANK und LEODOLTER weisen auf noch weitere Problempunkte hin: Einerseits nennen sie die Altersverteilung, die natürlich in die Prognose miteingeht. Eigentlich dürften nur altersstandardisierte Kollektive miteinander verglichen werden. Andererseits weisen sie auf die Wichtigkeit der Auswahl hin, die allein schon durch die Art der Klinik getroffen wird (Uniklinik, Leberspezialklinik, Allgemeinkrankenhaus) und zu unterschiedlichen Zahlen der Patienten z.B. im Frühstadium der Zirrhose führt.

Zum Vergleich der Überlebensraten dienen Tab. 27 und 28. Dabei wurden die Arbeiten nach Maßgabe der angewandten Berechnungsmethode zusammengefaßt.

Tab. 27 und 28: Überlebenszeiten nach Zirrhosediagnose in der Literatur

Autor	Jahr	n	Überlebenschance nach			
			1 Jahr	3 Jahr	5 Jahr	7 Jahren
Ruf-Bächtiger[+] (58)	1967	133	64 %	42 %	31 %	18 %
Frank und Leodolter[+] (16)	1971	227	67 %	45 %	27,2%	16 %
Maier (Tü)[+]	1980	138	61,6%	51,8%	41,1%	32,2%

Autor	Jahr	n	Überlebensrate (in %) nach			
			1 Jahr	3 Jahr	5 Jahr	7 Jahren
Hällén and Krook[x] (23)	1963	163	45 %	25 %	15 %	-
Creuzfeld, Beck[x] (6)	1965	308	36 %	16 %	8 %	-
Ruf-Bächtiger[x] (58)	1967	133	64 %	47,4%	43 %	38 %
Bettendorf[x] (2)	1969	600	36 %	15 %	8,5%	3,5%
Tygstrup[x] (35)	1974	209	-	58 %	-	-
Epple[x] (13)	1975	317	42 %	20 %	11 %	7 %
Anman et al[x] (1)	1976	74	83 %	67 %	61 %	-
Maier (Tü.)[x]	1980	138	62 %	52 %	43 %	36 %

Die Angaben sind teilweise nur Annäherungswerte, da sie aus den Diagrammen entnommen wurden.

[x] = nach der optimierten Methode

[+] = nach der Methode von CUTLER und EDERER (7)

Zieht man nun zum Vergleich mit Tab. 28 die 3 Studien, die nach der Methode der "Überlebenstafelkalkulation" berechnet wurden heran (Tab. 27), so fällt die deutlich bessere Prognose dieser Patienten gegenüber denen aus Tab. 28 auf. Dies hat deshalb größere Bedeutung, weil die Methode nach CUTLER/EDERER allein - bei gleichem Krankengut - eigentlich ein schlechteres Ergebnis erwarten läßt. Beweis dafür sind die Zahlen für RUF-BÄCHTIGER in beiden Tabellen.
Worauf diese Unterschiede beruhen muß offen bleiben. Obwohl das Auswahlkriterium für unsere Untersuchung die scheinbar prognostisch ungünstigere Blutung war, liegt die Überlebenskurve der Tübinger Patienten günstiger, als in den beiden anderen Kollektiven (Tab. 27).
Der Unterschied zum Wiener Kollektiv erklärt sich möglicherweise durch die signifikante Altersdifferenz ($p < 0{,}1$ ‰ im t-Test), denn die Tübinger Patienten sind im Durchschnitt 15 Jahre jünger als die in Wien untersuchten Kranken. Dies beruht wahrscheinlich in erster Linie auf einer früheren Manifestation der Zirrhose, aber auch eine frühzeitigere Diagnose könnte zur Altersverschiebung beitragen.
Das Durchschnittsalter der Patienten in CHUR (58) und Tübingen unterscheidet sich nicht, auch die Ätiologie der Zirrhosen ist ähnlich. Vielleicht ist der Unterschied der Überlebensrate mit Fortschritten der Therapie zu erklären, da die Schweizer Studie 30 Jahre vor unserer Untersuchung begonnen wurde.
In der Tab. 28 wurde die Überlebenszeit aufgrund der bereits verstorbenen Patienten berechnet (zu optimistische Berechnung vgl. S.47). Trotzdem resultiert eine im Vgl. zu Tab. 27 und auch unserer Studie deutlich gerinere Überlebenschance. Die Überlebensquote betrug nach einem Jahr durchschnittlich 40 %, nach 3 Jahren 20 % und nach 5 Jahren 10 %; nach 7 Jahren lag sie noch bei 5 %.
In der Tabelle fällt die Studie von ARNMAN (1) aus dem Rahmen. Es handelt sich dabei um die postoperative Prognose nach einem portocavalen Shunt; sie liegt deutlich besser.

Auch die Studie von TYGSTRUP (35) weist eine höhere Überlebensquote auf. Dies liegt in den unterschiedlichen Auswahlkriterien begründet. Es wurden nur 20 % der wegen Leberzirrhose hospitalisierten Patienten berücksichtigt; hohes Alter und Patienten, bei denen keine Biopsie möglich war, wurden aus der Studie ausgeschlossen.
Bei RUF-BÄCHTIGER ist die Auswirkung der Berechnungsmethode deutlich sichtbar. Gerade bei der Langzeitprognose nach 7 Jahren weichen die Werte in beiden Tabellen stark voneinander ab. In dieser Studie konnten relativ viele Patienten nur kürzere Zeit beobachtet werden; auch war keine Aussage über das Überleben nach längerer Zeit möglich. Da die Methode nach CUTLER und EDERER diese Patienten aber mitberücksichtigt, ist die Berechnung der Überlebenszeiten objektiver als die alte Methode, die eine zu optimistische Aussage ergibt.
Bei der Berechnung der Prognose wurden methodische Fehler gemacht. Diese führen dazu, daß die Prognose der Patienten mit Leberzirrhose insgesamt methodisch bedingt zu optimistisch beurteilt wird. Es sollte einheitlich die Methode nach CUTLER und EDERER angewendet werden.

Wird die Normalbevölkerung als Vergleichskollektiv herangezogen, so nähert sich die Lebenserwartung der Patienten ab dem 1. Jahr nach Diagnosestellung der des Durchschnitts. Das heißt, wenn ein Zirrhotiker, das 1. Jahr nach der Diagnose überlebt, hat er eine relativ gute Prognose.
Die Wiener Untersucher (16) fanden sogar eine identische Lebenserwartung nach dem 8. Jahr. Danach hätten sie aber bei weiterer Berechnung wieder eine Nichtübereinstimmung erhalten, so daß die Aussage der Übereinstimmung nach 8 Jahren nicht richtig ist (Vgl. (16) Darstellung der Überlebenskurven).

Überlebensdauer und Alter der Patienten:

Bemerkenswert ist, daß RUF-BÄCHTIGER (58) bei ihrer Untersuchung keinen Unterschied hinsichtlich der Prognose zwischen den verschiedenen Altersgruppen erhielt.
Dagegen ist bei der Einteilung des Schweregrads der Leberzirrhose nach HAMELMANN (24) als Kriterium unter anderem auch der Punkt Alter 60 Jahre mitaufgeführt, das prognostische Relevanz hat, wie er in seiner Untersuchung nachwies.

Auch in unserer Untersuchung wurde eine signifikant ($p < 5$ %) schlechtere Prognose der Patienten, die älter als 55 Jahre alt waren bestätigt.

Überlebensdauer und Ätiologie der Patienten:

Die ätiologische Zuordnung aufgrund retrospektiver Durchsicht der Krankenblätter ist schwierig, so daß dadurch gewonnene Schlußfolgerungen nur mit Einschränkungen gültig sind.

Von den Zirrhotikern mit Alkoholanamnese starben 15 % kurz nach der Diagnosestellung. Dies sind meist diejenigen Patienten, die aufgrund der alkoholbegründeten hohen Indolenz erst im Finalstadium zur Aufnahme kamen. Danach verläuft die Abnahme der Überlebenschancen wie im Gesamtkollektiv (Abb. 20).
Aufgrund der Tübinger Patienten können die Angaben RUF-BÄCHTIGER's (58) bestätigt werden, daß die Patienten mit Alkoholanamnese eine signifikant ($p < 0{,}025$) schlechtere Prognose haben als die anderen Patienten. Signifikant besser liegen also Patienten mit nicht äthylischer Genese der Leberzirrhose.

CREUZFELD (6) gliedert seine Patienten in 2 Gruppen mit und ohne Hepatitisanamnese und stellt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen fest.

Auch andere Autoren (1, 16, 32) geben keinen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen ätiologischen Zirrhoseformen an.

TYGSTRUP (35) erhält in seiner Untersuchung eine bessere Prognose für Patienten mit Alkoholzirrhose, kann diesen aber nicht statistisch untermauern.

Überlebensdauer und Schweregrad der Zirrhose:

HAMELMANN (24) fand in seinem postoperativen Krankengut zwischen den 3 Schweregraden einen Unterschied bzgl. der Überlebenschance von 40 %. Dabei bezieht er sich aber auf keinen Zeitpunkt.
In unserem internistischen Krankengut bewegt sich die Differenz der Mortalität (Abb. 21) zwischen den unterschiedlichen Schweregraden zwischen 5 und 10 % über die Gesamtzeit hinweg ($p < 0{,}025$). Im internistischen Krankengut Tübingens konnte somit die HAMELMANN'sche Einteilung bestätigt werden.
ARNMAN (1) gibt in seinem postoperativen Krankengut an, daß sich die Prognose seiner Patienten nicht signifikant in den Gruppen des Schweregrads nach CHILD A und B unterscheidet; dagegen sterben in der Gruppe nach CHILD C 4 Patienten intraoperativ und einer nach 10 Monaten. Dies entspricht 100 % der Patienten der Gruppe C!
Bei LIEHR et al (40) sterben unter konservativer Therapie 86 % der Patienten im Stadium Child C (n=6) und keiner aus den beiden anderen Schweregraden nach CHILD. Allerdings geht LIEHR von der kleinen Anzahl von 28 Patienten mit Leberzirrhose und gastrointestinaler Blutung aus, so daß sich die Aussage aus statistischen Gründen relativiert.

Überlebensdauer nach Erstauftreten verschiedener Symptome:

Im Tübinger Patientenkollektiv wird in Abb. 22 vergleichend die Überlebenszeit nach erstmaligem Auftreten verschiedener Symptome dargestellt.
Ikterus, Aszites und Komastadium II-IV sind in dieser Reihenfolge mit einer zunehmend schlechteren Prognose verbunden.

SHERLOCK (62) gibt bei "Laennecscher Zirrhose" dem Patienten vom Zeitpunkt der Aszitesbildung an nur noch in 40 % die Chance 2 Jahre zu überleben; in Tübingen sind es 45 %, in der Würzburger Studie (13) 29 % und in Gießen (2) 24,4 %. Also auch hier deutlich geringere Überlebenschancen.

Das Koma überlebten in Gießen nur 9,3 %, in Wärzburg 13,6 %. Dabei fanden sich bei beiden Untersuchungen keine Angaben zum Zeitpunkt dieser Überlebenschancen, so daß die Angaben an sich wertlos sind.
Berechnet man die Überlebenszeit nach dem Auftreten eines Komas im Tübinger Kollektiv, so ist ein Vergleich mit der Studie von UFER, DÖLLE und MARTINI (70) möglich.

Tab. 29: Überlebenszeit nach Auftreten eines Komas

	Überlebenszeit in Jahren		
	1	3	5
Überlebens-quote•UFER (70)	20 %	15 %	10 %
•Tübingen	49 %	25 %	19 %

Der Unterschied ist, wie schon UFER und DÖLLE zeigen konnten, auf Unterschiede in der Therapie zurückzuführen.

Überlebenszeit nach Erst-/Zweit/Mehrblutung:

ARMAN (1) fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die eine und denjenigen, die mehr als eine Blutung hatten.
LIEHR et al (40) stellten hinsichtlich der Überlebensrate unter konservativer Therapie, bei Erst- bis Drittblutung keinen Unterschied fest (Überlebensraten 67 - 70%), bei der Viertblutung sind es noch 64 % und bei weiteren Rezidiven würde die Überlebensrate wieder zunehmen. Dies hat jedoch aufgrund der weniger Patienten keine Aussagekraft.
Betrachtet man das Tübinger Kollektiv, so sind schon Unterschiede bei der maximalen Überlebenszeit ersichtlich.
Nach der Erstblutung leben nach 10 Jahren noch 23 % der Patienten. Nach der Zweitblutung haben die Patienten eine maximale Lebenserwartung von 7 Jahren, nach mehr als 2 Blutungen nur eine von 5 Jahren nach der letzten Blutung (Abb. 23).
Patienten mit nur 1 Blutung haben eine bessere Prognose als Patienten mit 2 oder mehr Blutungen ($p < 0,05$). Gegenüber der Angabe POPPER's (56) mit einer Einjahresüberlebensrate von Erstblutern von 25 % liegen die Tübinger Patienten mit 45 % nach 1 Jahr weit besser.

ZUSAMMENFASSUNG

Vom 1.1.1973 bis 31.12.1978 wurden 138 Patienten mit Leberzirrhose und gastrointestinaler Blutung an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen behandelt, bei diesen kam es zu 201 Blutungsepisoden.
Bei 77,5 % der Patienten war die Leberzirrhose histologisch, bei 11,5 % laparoskopisch gesichert und bei 11 % wurde sie klinisch diagnostiziert.
Die Blutungsquelle wurde bei 72 % endoskopisch, bei 12,4 % radiologisch und bei 11,5 % autoptisch nachgewiesen.
Einweisungsgrund war bei 55,6 % Melaena und 67,8 % Hämatemesis. Hämatemesis als erstes Blutungszeichen weist auf eine Ösophagusvarizenblutung hin, während Melaena keinen Hinweis auf die Blutungsquelle gibt.

Im Tübinger Patientengut besteht ein Verhältnis von 104 Männern : 34 Frauen ($\hat{=}$ 3 : 1).
Bei den Männern lag der Altersgipfel zwischen 40 und 50 Jahren, bei den Frauen zwischen 50 und 60 Jahren.
Aufgrund der anamnestischen Angaben ergab sich als Ursache für die Leberzirrhose bei den Männern in 48 % häufiger ($p < 5$ %) als bei den Frauen (23 %) der Alkohol. Eine posthepatitische Leberzirrhose hatten 16,8 % der Männer und 35 % der Frauen. Die restlichen Faktoren fallen nicht ins Gewicht.
Über ein Drittel der Patienten kam erstmals mit einer Blutung zur Aufnahme, ohne daß ihnen die Zirrhose bekannt war.
Durchschnittlich betrug das Intervall zwischen Diagnose und Erstblutung 2 Jahre. Werden die Patienten, bei denen der Zeitpunkt der Diagnose mit der Erstblutung übereinstimmt weggelassen, so beträgt es 3 Jahre.
Als Blutungsquelle lagen bei 201 untersuchten Blutungsepisoden in 51 % Ösophagusvarizen vor, in 16 % Ösophagusvarizen und eine andere Blutungsquelle und in 3 % Fundusvarizen.
Insgesamt waren also bei 70 % der Blutungen Varizen beteiligt.

Mit steigender Zahl der Rezidive konzentriert sich die Lokalisation immer mehr auf Ösophagusvarizen. Unabhängig von der Erstblutungsquelle ist die Wahrscheinlichkeit bei der Folgeblutung aus Ösophagusvarizen zu bluten immer größer.

Mehr Patienten mit einer der drei schweren Schockformen nach ZITTEL/ZIMMERMANN (44) hatten einen Quickwert unter 50 % als andere Patienten.
Höher lag auch der Anteil der Patienten mit den beiden schwereren Schockformen die einer Thrombozytenzahl $< 100.000/mm^3$ und $< 80.000/mm^3$ gegenüber den anderen Patienten hatten.
101 Patienten verstarben, bei 48 % wurde eine Obduktion vorgenommen.

Todesursache waren in 50 % der Fälle eine Blutung, in 17 % ein Leberkoma und bei 25 % lag ein Leberkoma und eine Blutung vor.
Bei der Berechnung der Überlebenszeiten wurden Fehler gemacht, die zumeist zu einer methodisch begründeten zu optimistischen Einschätzung der Prognose führen.
Die Prognose war im 1 Jahr nach der Diagnose der Zirrhose sehr schlecht. Danach glich sie sich der Lebenserwartung der Normalbevölkerung zunehmend an. Ähnliche Ergebnisse erhielten nur FRANK und LEODOLTER (16). D.h. ein Patient, der seine Zirrhosediagnose das erste Jahr überlebt, hat eine der Normalbevölkerung immer ähnlichere Lebenserwartung.
Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug im Tübinger Kollektiv 41 %.
Patienten mit alkoholischer Genese ihrer Zirrhose haben gegenüber den anderen Patienten eine signifikant schlechtere Prognose.

Der Schweregrad der Zirrhose bei Erstaufnahme korreliert signifikant mit der Prognose, damit wurde die Einteilung HAMELMANN's bestätigt.
Ikterus, Aszites und Koma (Stadium II-IV) stellten in dieser Reihenfolge zunehmend schlechtere prognostische Zeichen dar.

Patienten mit mehr als 2 Blutungen hatten eine maximale Überlebenszeit von 5 Jahren, Patienten mit einer Zweitblutung eine maximale Lebenserwartung von 8 Jahren nach der letzten Blutung.

10 Jahre nach der Erstblutung lebten noch 23 % der Patienten, die nur eine Blutung hatten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) ARNMAN, R., OLSON, R. und SCHERSTEN, T.: Survival after portocaval shunt. Who and how? Acta med. scand 199 167-173 (1976).

2) BETTENDORF, U.: Untersuchungen über Ätiologie, Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose an einem unausgewählten Krankengut von 600 Patienten. Diss. med. Gießen (1969).

3) BIRCHER, J.: Behandlung der chronischen portosystemischen Encephalopathie mit Lactulose. Zitiert nach KÜHN, H. A. u.a. (1973).

4) COLTON, TH.: Statistics in medicine, 1. edition. Boston: Little, Brown and Company 1974.

5) CONN, H. O.: A rational programm for the management of hepatic coma. Gastroenterology 57 715-723 (1969).

6) CREUZFELD, W. und BECK, K.: Erhebungen über die Ätiologie, Pathogenese, Therapieerfolg und Überlebenszeit an einem unausgewählten Krankengut von 560 Patienten mit Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. 91 682-688 (1966).

7) CUTLER, S. J., EDERER, F.: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. J. Chron. Dis. 8 699-703 (1958).

8) DAGRADI, A., MEHLER, R., DEOGRACIAS, T. D. and STEPHIEN, S. J.: Sources of upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and large esophagogastric varices. Amer. J. Gastroent. 54 458-463 (1970).

9) Das Gesundheitswesen in der Bundesrepublik Deutschland (Hrsg. Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit). Wiesbaden: Kohlhammer 1967-71.

10) DENK, H.: Die Bedeutung der Notfall-Ösophagoskopie bei der akuten oberen gastrointestinalen Blutung. Wien. med. klin. Wschr. 16 249-252 (1973).

11) DENK, H.: Die endoskopische Behandlung von Ösophagusvarizen. Chirurg. 48 212-218 (1977).

12) Edition: Cirrhosis of the liver on the increase. Journal of hygiene, epidemiologie, microbiologie and immunologie 14 125-127 (1970).

13) EPPLE, A.: Untersuchungen über die Ätiologie, Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose im Vergleich zur Untersuchung in Gießen. Diss. med. Würzburg (1975).

14) EPPLE, A., KÜHN, H. A. und LIEHR, H.: Ätiologie, Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose; Untersuchungen an einem unausgewählten Krankengut von 917 Patienten. Med. Welt 27, 16 727-733 (1976).

15) FRANCO, D., DURANTE, Y. und BISMUTH, H.: Upper gastrointestinal hemorrhage hepatic cirrhosis; causes and relation to hepativ failure and stress. Lancet 1 218-220 (1977).

16) FRANK, H. und LEODOLTER, I.: Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr. 32 1291-1296 (1971).

17) GALL, F.: Die großen Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt. Med. Klin. 62 450-455 (1967).

18) GARCEAU, A. J. and the BOSTON INTER-HOSPITAL LIVER GROUP: The natural history of cirrhosis. 1. Survival with esophaeal varices 2. The influence of alcohol and proir hepatitis, pathology and prognosis. New. Engl. J. Med. 268 469 (1963) and 271 1173 (1964).

19) GEIGY AG (Hrsg.), Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage Basel: Firma Geigy AG

20) GIGGELBERGER, H.: Zur Ätiologie der Leberzirrhose. Klinisch-statistische Untersuchungen an 400 Kranken. Acta Hepatosplen. 15 415-423 (1968).

21) GLASS, G. B. J. and KHODADOST, J.: Erosive gastritis and acute gastro-duodenal ulcerations as source of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. Arch. Fr. Mal. App. Digestif. T 61 N 8 (1972).

22) GREENWOOD, M.: The errors of sampling of the survivorship tables. Appendix 1 in Reports on Public Health and Statistic Subjets 33 London: His Majesty's Stationery Office (1926).

23) HÄLLEN, J. and KROOK, H.: Follow-up Studies on an unselected ten-year material of 360 patients with liver cirrhosis in one community. Acta med. Scand. 173, 4 479-493 (1963).

24) HAMELMANN, H. und NITSCHKE, J.: Indikationsstellung und Operationsrisiko bei portokavalen Anastomosen. Münch. med. Wschr. 108 747-751 (1966).

25) HEMPEL, K.-J. und LANGE, H.-J.: Ergebnisse von Syntropieuntersuchungen am Obduktionsgut. Bei path. Anat. 137 203-237 (1968).

26) HISLOP, G., HALL, P. and GRANT, A. K.: Bleeding mucosal lesions in the upper gastrointestinal tracts of patients with esophageal varices and hepatic cirrhosis. Aus. N. Z. J. Surg. 46 202-205 (1976).

27) HOARE, A. M.: Comparitive study between endoscopy and radiology in acute upper gastrointestinal haemorrhage. British Medical Journal 1 27-30 (1975).

28) JANSEN, H.-H.: Speiseröhre. In DOERR (Hrsg.): Organpathologie II. Stuttgart: Thieme 1964.

29) JORKE, D., WAGNER, M. und REINHARDT, M.: Epidemiologische Untersuchungen chronischer Leberkrankheiten anhand des Signalstreifens aller Krankenblätter der DDR des Jahres 1968. Zschr. ärztl. Fortbild. 66. Jg. 9 471-474 (1968).

30) JOSEN, A. S., GIULIANI, E., VOORHEES, A. J., FERRER, J. J.: Immediate endoscopic diagnosis of upper bleeding, is accuracy and value in relation to associated pathology. Arch. Surg. 111 980-986 (1976).

31) KATZ, D., PITCHUMMONI, C. S., THOMAS, E., ANTONELLE, M. A.: Endoscopy in upper gastrointestinal bleeding then and now - changing concept of bleeding sources. Gastroenterologie 66 A 160 814 (1974).

32) KHODAHOST, J. and GLASS, G. B.: Erosive gastritis and acute gastroduodenal ulcerations as source of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. Digestion 7 129-138 (1972).

33) KNOBLAUCH, M., SEILER, P., JENNY, S., DEYHLE, P. und LINDER, E.: Die Notfallendoskopie bei der akuten oberen Gastrointestinalblutung. Schweiz. med. Wschr. 103 731-734 (1973).

34) KRIEG, D. und WEIGL, E.: Epidemiologische Untersuchungen zum Problem der posthepatitischen Leberzirrhose. Acta hepato-splenol. 15 25-34 (1968).

35) KÜHN, H. A. und WERNZE, A.: Klinische Hepatologie, 1. Auflage Stuttgart: Thieme 1979.

36) KÜHN, H. A., MARKHOFF, N. G. und MEIER, M. S. (Hrsg.): In akute Hepatologie: Therapeutische Probleme der Leberzirrhose. Stuttgart: Thieme 1973.

37) LEGER, L., LANDE, M., NEVEUX, Y.-J. CORBELLE, G., TESSIER, N. et LEMAIGRET, G.: Eléments de prognostic immediate des anastomoses porto-caves pour cirrhose. Press. Méd. 38 1797 (1963).

38) LELBACH, W. K.: Cirrhosis in the alkoholic and its relation to the volume of alkoholic abuse. Annals New York Academy of Sciences 85-105 (1975).

39) LIEBOWITZ, H. R.: Pathogenesis of esophageal varix rupture. J. A. M. A. 175 874-879 (1961).

40) LIEHR, H.: Portale Hypertension-Oesophagusvarizenblutung. Krankenpflege Journal.

41) LIEHR, H., BRUNSWIG, D., GALLENKAMP, H., SEEZ, P. und ZILLY, W.: Fibroendoskopische Unterspritzung bei akuten gastrointestinalen Blutungen. Ztschr. für Gastroenterologie 6,17 343-349 (1979).

42) MARGREITER, R., AIGNER, F. und STEINER, E.: Die Leberzirrhose, chirurgische Bahdnlungsmöglichkeiten und ihre Komplikationen. Allg. Med. 55 1346-1353 (1979).

43) MARTINI, G. A. und BODE, CH.: Zur Epidemiologie der Leberzirrhose. Internist, 11. Jg. 3 84-93 (1970).

44) MARX, P. und THIES, H. A. (Hrsg.): Blutungen des Gastrointestinaltrakts. Stuttgart: Schattauer 1975.

45) MATZANDER, U.: Druckadaptierte Leberarterialisation mit portocavaler Anastomose zur Behandlung des Pfortaderhochdrucks bei Leberzirrhose. In KÜHN, H. A. (1973).

46) MEISTER, P. M.: Oesophagusvarizen: Gradeinteilung und Vergleich mit zirrhotischen Leberveränderungen. Zbl. allg. Patho. 116 257-265 (1972).

47) MOFFAT, H. and GELFAND, M.: Incidence and significance of haematemesis in cirrhosis. S. A. Medical Journal 1155-1158 (1974).

48) OLDERSHAUSEN, H. F. v.: Alkoholische Leberschäden. Therapiewoche 2 58-73 (1970).

49) OSHIMA, H.: Über die Magendiagnostik mit "Gastrokamera mit Fibroskop". Med. Klin. 62 667-671 (1967).

50) PALMER, E. D.: The vigorous diagnostic approach to upper-gastrointestinal tract hemorrhage: A 23-year prospective study of 1400 patients. J. Amer. med. Ass. 207 1477-1480 (1969).

51) PAUL, F., SEIFFERT, E., BÄR, U., OTTO, P.: Notfall-Endoskopie bei der akuten Blutung aus dem oberen Gastrointestinaltrakt. Dtsch. med. Wschr. 42 1624-1628 (1971).

52) PEQUIGNOT, G.: Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Leberzirrhosen in Frankreich. Münch. med. Wschr. 103 1464 (1961).

53) PETO, R., PIKE, M. C., ARMITAGE, P., BRESLOW, N. E., COS, D. R., HOWARD, S. V., MANTEL, N., MC. PHERSON, K., PETO, J., SMITH, P. G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. Br. J. Cancer 34 585-612 (1976) und 35 1-39 (1977).

54) PFLANZ, M.: Allgemeine Epidemiologie, 1. Auflage Stuttgart: Thieme 1973.

55) PICHLMAYR, R. und GROTELÜSCHEN, B.: Portale Hypertension. In PICHLMAYR, R. und GROTELÜSCHEN, B.: Chirurgische Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978.

56) POPPER, H. und SCHAFFNER, F.: Die Leber. Struktur und Funktion. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 1961.

57) PRASAN, T. und CHOOSUK, V.: Rupture esophageal varices; relationship to esophagitis, amount of aszites fluid and weight of spleen. J. Med. Ass. Thailand 55 520-525 (1972).

58) RUF-BÄCHTIGER, L.: Zur Prognose der Leberzirrhose. Schweiz. med. Wschr. 97 74-78 und 124-128 (1967).

59) SAMPLINER, R., MOBARHAN, S., KING, D., GREENBERG, M., IBER, F., GRACE, N.: Use of blood component therapy for patients with cirrosis and gastrointestinal bleeding. Joan Hopkins Med. J. 136 163-167 (1975).

60) SCHAEFER, H. und BLOHMKE, M.: Sozialmedizin, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1973.

61) SCHUSTER, H. P., PRELLWITZ, W., SCHÖNBORN, H. und OLBERMANN, M.: Blutgerinnungsstörungen als Mitursache massiver gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose. Med. Welt 27 1392-1394 (1976).

62) SHERLOCK, S.: Krankheiten der Leber und Gallenwege, 3. Aufl. München: Lehmann 1965.

63) SIMPSON, J. A. and CONN, H. O.: Role of aszites in gastrointestinal reflux with comments of pathogenesis of bleeding esophageal varices. Gastroenterology 55 17-25 (1968).

64) SNAPPER, I.: Geographical aspects of alkohol induced liver injury. In Alkohol und Leber. Hrsg.: GEROK, W., SICKINGER, K. und HENNEKEUSER, H. Schattauer Verlag Stuttgart und New York (1971).

65) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN: Fachserie A: Bevölkerung und Kultur Reihe 2 und 7. Stuttgart und Mainz: Kohlhammer 1967-74.

66) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN: Statistisches Jahrbuch 1980. Stuttgart und Mainz: Kohlhammer 1980.

67) STELZNER, F. und LIERSE, W.: Der angiomuskuläre Dehnverschluß der terminalen Speiseröhre. Langenbecks Arch. klin. Chir. 321 35-64 (1968).

68) TÉRES, J., BORDAS, J. M., BRU, C., DIAZ, F., BRUGUERMA, M. et RODES, J.: Upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: clinical and endoscopic correlations. GUT 17 37-40 (1976).

69) THALER, H.: Alkohol und Leberschaden. Dtsch. med. Wschr. 23 1213-1217 (1969).

70) UFER, CH., DÖLLE, W. und MARTINI, G. A.: Überlebensdauer und Prognose bei Kranken mit Leberzirrhose. Internist 1 43-47 (1966).

71) UNGEHEUER, E.: Oesophagusvarizenblutung. Langenbecks Arch. Chir. 337 519-526 (1974).

72) WALDRAM, R., DAVIS, M., HEATHER NUNNERLEY, WILLIAMS, R.: Emergency fibroendoscopy following acute hemorrhage in patients with portal hypertension. Brt. Soc. for Dig. Endoscopy 920 (1961).

73) WALDRAM, R., DAVIS, M., HEATHER NUNNERLEY, WILLIAMS, R.: Emergency endoskopy after gastrointestinal hemorrhage in 50 patients with portal hypertension. British Medical Journal 4 94-96 (1974).

74) WRIGHT, ALBERTI, KARREN, MILLEWARD-SADLER: Liver and biliary disease. Pathophysiologie, Diagnoses, management, 1. Aufl. London, Philadelphia, Toronto: W. B. Saunders C. Ltd. 1979

Herrn Privatdozent Dr.E.H.Egberts danke ich für die Überlassung des Themas und für die allzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Privatdozent Dr.H.Schomerus möchte ich für die Hilfe und Anregungen, sowie für die Übernahme des 1. Referats danken.

Herrn Professor Dr.W.Dölle möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik danken und für die Übernahme des Koreferats.

Lebenslauf

Am 8.5.54 wurde ich, Christoph Maier, als Sohn des Hermann Maier und der Anneliese Maier geb. Burkhardt in Esslingen-Zell geboren.

Nach vier Jahren Grundschule besuchte ich von 1964 bis 1973 das Gymnasium in Plochingen, wo ich auch die Reifeprüfung ablegte.

Nach der Bundeswehrdienstzeit studierte ich 1 Semester Agrarbiologie und 3 Semester Medizinische Informatik.

Danach begann ich mein Medizinstudium in Kiel und legte am 25.8.78 in Marburg das Physikum ab. Den klinischen Teil des Studiums absolvierte ich an der Universität Tübingen.

Ein Teil der Arbeit wurde anläßlich des Internistenkongresses 1981 in Wiesbaden im Rahmen eines Referats veröffentlicht.

Am 15.4.1983 legte ich in Tübingen das Staatsexamen ab.